



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RECOMMANDATION**

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin VLA2001

**Validé par le Collège le 1er décembre 2022**

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie de vaccination contre la Covid-19</b> Place du vaccin VLA2001
<b>Méthode de travail</b>	AVIVAC
<b>Objectif(s)</b>	Définir la place du vaccin VLA2001 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
<b>Cibles concernées</b>	Décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction Générale de la Santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Diane LASTENNET, chef de projet scientifique, SESPEV (Chef de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint au chef de service : Clément PIEL)
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Marie GEORGET et Marina RENNESSON, documentalistes, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service Documentation-Veille.
<b>Auteurs</b>	Diane LASTENNET, Cheffe de projet, SESPEV, Baptiste REBISCOUL, Stagiaire, Paloma LUQUE, Interne en Pharmacie, sous la responsabilité de Clément PIEL et Andrea LASSERRE adjoints au chef de service, SESPEV et de la cheffe de service Patricia MINAYA FLORES
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres de la Commission Technique de Vaccination (CTV) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres de la CTV ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 1er décembre 2022
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – décembre 2022 – ISBN :

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>4</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1. Informations générales sur le vaccin</b>	<b>8</b>
1.1. Caractéristiques du vaccin	8
1.2. Autorisation de mise sur le marché	9
<b>2. Présentation des données disponibles</b>	<b>11</b>
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin VLA2001	11
2.2. Données d'immunogénicité	12
2.3. Données de tolérance	20
2.4. Autres informations disponibles	28
<b>3. Données manquantes et limites des données</b>	<b>33</b>
<b>Conclusion</b>	<b>34</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>37</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>43</b>
<b>Participants</b>	<b>44</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>45</b>

# Synthèse

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain<sup>1</sup>.

Depuis le 15 juin 2021, la primovaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 12 ans, et depuis le 22 décembre 2021, la vaccination est possible pour tous les enfants âgés de 5 à 11 ans. Conformément à la stratégie de primovaccination actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, la primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax). Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>2</sup>. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les vaccins Nuvaxovid (à partir de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans) – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.

Le 11 juillet 2022, la DGS a saisi la HAS pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19, selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS.

Le vaccin VLA2001, développé par la firme Valneva, a obtenu une AMM en Europe (procédure centralisée) le 24 juin 2022<sup>3</sup>. Il s'agit d'un vaccin adjuvanté à virus entier inactivé qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 ancestral (souche Wuhan) associée à l'adjuvant CpG1018 et à l'aluminium. Il est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans à 50 ans.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron. Au 7 novembre 2022, BA.5 (tous sous-lignages confondus) représentait 93 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S45. Parmi ces sous-lignages, la détection du sous-lignage BQ.1.1 continue d'augmenter, avec 39 % des séquences interprétables au cours de l'enquête Flash S45 (vs 29 % pour l'enquête Flash S43). En parallèle, au 29 novembre, 79,1 % de la population totale avaient reçu une primo-vaccination complète<sup>4</sup>. Dans ce contexte, la mise à disposition d'un vaccin contre la Covid-19, basé sur une technologie différente des vaccins actuellement recommandés, pourrait constituer un outil supplémentaire pour la campagne de vaccination.

L'objectif de cette recommandation vaccinale est d'évaluer le vaccin VLA2001 et, le cas échéant, de déterminer sa place dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA : « Le vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) Valneva est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans » ;

<sup>1</sup> Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19)

<sup>2</sup> La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

<sup>3</sup> Agence européenne des médicaments. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant) Valneva en suspension injectable. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>4</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>

- La stratégie de primovaccination contre la Covid-19 actuelle, arrêtée par le ministre chargé de la santé. Depuis le 15 juin 2021, la vaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 12 ans, et depuis le 22 décembre 2021, la vaccination est possible pour tous les enfants âgés de 5 à 11 ans. La primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax). Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les vaccins Nuvaxovid (à partir de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans) – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.
- Le contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une prédominance du sous-lignage BA.5 d'Omicron sur le territoire national ;
- La proportion de personnes ayant reçu une primovaccination complète, notamment celle de la classe d'âge ciblée par l'AMM du vaccin (79,1 % de la population totale : 92,1 % des 30-49 ans, 94,5 % des 18-29 ans) ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose d'un virus entier hautement purifié, le SARS-CoV-2, produit sur des cellules Vero exemptes de sérum et inactivées par la  $\beta$ -propiolactone (BPL), ce qui permet de préserver la structure de surface native des protéines virales, y compris la S-glycoprotéine. Ce vaccin contient également deux adjuvants (CpG1018 et l'hydroxyde d'aluminium) qui permettent de potentialiser la réponse immunitaire induite par le vaccin tout en améliorant sa tolérance. Ce vaccin, administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 28 jours, se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé un an au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- La stratégie de développement du vaccin VLA2001 qui repose sur 2 essais cliniques contrôlés randomisés : un essai de phase I/II au Royaume-Uni (VLA2001-201) et un essai de phase III au Royaume-Uni (VLA2001-301). En fonction des essais, les périodes d'inclusion s'étalent de décembre 2020 à mi-2022 et au total, plus de 4 000 participants âgés de 18 ans et plus ont été inclus.
- **L'absence de données d'efficacité clinique et de comparaison directe aux vaccins actuellement recommandés et utilisés en France (Comirnaty, Spikevax, Jcovden, Nuvaxovid).**
- Les données d'immunogénicité obtenues après primovaccination complète avec VLA2001 (anti-protéine S, N, M et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 50 ans. Ces données ont permis de démontrer la supériorité du vaccin VLA2001 versus AZD1222 en termes de MGT d'anticorps neutralisants mesurés par la technique MNA (ND50) au jour 43, ainsi que la non-infériorité en termes de séroconversion comparativement au vaccin AZD1222 chez une population de 30 ans et plus, primovaccinée, avec des doses espacées de 28 jours.
- Les données d'immunogénicité de l'étude COV-BOOST évaluant l'interchangeabilité des vaccins administrés en dose de rappel après une primovaccination avec ChAd/ChAd ou BNT/BNT suggérant que **le vaccin VLA2001 entraîne une réponse immune inférieure** à J28 (IgG anti-spike, réponse cellulaire et anticorps pseudoneutralisants) comparativement aux autres vaccins en rappel. De plus, l'administration du vaccin VLA en dose de rappel **n'induisait pas de réponse cellulaire T ELISpot significative**, que ce soit pour la souche ancestrale ou pour la souche Beta. Aucune autre information n'est, par ailleurs, disponible à ce jour sur l'intérêt d'une vaccination hétérologue (primovaccination ou rappel) avec VLA2001 chez les personnes vaccinées avec Janssen, Novavax ou Moderna.
- **L'absence de données d'immunogénicité contre le sous-lignage BA.5 du variant Omicron actuellement majoritaire ;**

- Les données de tolérance du vaccin VLA2001 qui portent sur une analyse groupée de deux essais cliniques menés au Royaume-Uni. Cette analyse inclut 3 170 participants ayant reçu le vaccin VLA2001 et 995 ayant reçu le vaccin AZD1222. La durée médiane de suivi était de 77 jours après la seconde dose. Malgré un faible effectif et une durée de suivi courte, les données disponibles sont en faveur d'un bon profil de tolérance du vaccin.
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) ne révélant pas d'effets nocifs de VLA2001 chez les animaux gravides et leurs descendants. Les données cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

## Place du vaccin VLA2001 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS considère que la mise à disposition d'un nouveau vaccin contre la Covid-19, basé sur une technologie ayant fait preuve de son efficacité et de sa sécurité pourrait offrir une alternative supplémentaire potentielle aux vaccins déjà disponibles.

Toutefois, **dans le contexte épidémiologique actuel en France et compte tenu des données disponibles encore trop limitées à ce jour concernant le vaccin VLA2001, la HAS estime que l'intégration du vaccin VLA2001 dans la stratégie de primovaccination actuelle n'est pas justifiée.** Par conséquent, la HAS ne recommande pas à ce jour son utilisation en primovaccination dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 actuelle, compte tenu de la disponibilité d'alternatives.

La HAS rappelle que, conformément à la stratégie vaccinale actuelle, la primovaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 5 ans. La primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un **vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax)**. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les **vaccins Nuvaxovid (à partir de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans)** – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.

L'intégration du vaccin VLA2001 dans la stratégie de primovaccination actuelle pourrait être envisagée à la suite de l'obtention d'éléments permettant de présumer d'une efficacité similaire sur les sous-lignages du variant Omicron en comparaison aux vaccins actuellement recommandés en primovaccination.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance européenne et des données en vie réelle des autres pays.

La HAS insiste par ailleurs sur l'importance de maintenir les gestes barrière, y compris après la vaccination.

# Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence, à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la Covid-19 et la tension sur le système de santé. De ce fait, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccin, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de faire une forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain<sup>5</sup>.

Depuis le 15 juin 2021, la primovaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 12 ans, et depuis le 22 décembre 2021, la vaccination est possible pour tous les enfants âgés de 5 à 11 ans. Conformément à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, la primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax). Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>6</sup>. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les vaccins Nuvaxovid (à partir de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans) – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.

Le 11 juillet 2022, la DGS a saisi la HAS pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité, en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS.

Le vaccin VLA2001, développé par la firme Valneva, a obtenu une AMM en Europe (procédure centralisée) le 24 juin 2022 (1). Il s'agit d'un vaccin adjuvanté à virus entier inactivé qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 ancestral (souche Wuhan), associée à l'adjuvant CpG1018 et à l'aluminium. Il est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans à 50 ans.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron. Au 7 novembre 2022 (2), BA.5 (tous sous-lignages confondus) représentait 93 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S45. Parmi ces sous-lignages, la détection du sous-lignage BQ.1.1 continue d'augmenter, avec 39 % des séquences interprétables au cours de l'enquête Flash S45 (vs 29 % pour l'enquête Flash S43). En parallèle, au 29 novembre, 79,1 % de la population totale avaient reçu une primo-vaccination complète. Dans ce contexte, la mise à disposition d'un vaccin contre la Covid-19, basé sur une technologie différente des vaccins actuellement recommandés, pourrait constituer un outil supplémentaire pour la campagne de vaccination.

L'objectif de cette recommandation vaccinale est d'évaluer le vaccin VLA2001 et, le cas échéant, de déterminer sa place dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

<sup>5</sup> Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19)

<sup>6</sup> La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

# 1. Informations générales sur le vaccin

## 1.1. Caractéristiques du vaccin

### 1.1.1. Classification

#### Présentation du vaccin

Le vaccin contre la Covid-19 VLA2001 est un vaccin à virus entier inactivé avec adjuvant adsorbé pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Cette plateforme vaccinale permet d'induire une réponse immunitaire ciblée sur la protéine S, mais également sur d'autres protéines virales. Cette technologie confère généralement un meilleur profil de tolérance comparativement aux vaccins vivants. De plus, ce vaccin est actuellement le seul vaccin à virus entier inactivé contre la Covid-19 à posséder une autorisation européenne de mise sur le marché centralisée.

La substance active de VLA2001 est un virus entier hautement purifié, le SARS-CoV-2, produit sur des cellules Vero exemptes de sérum et inactivées par la  $\beta$ -propiolactone (BPL), ce qui permet de préserver la structure de surface native des protéines virales, y compris la S-glycoprotéine.

La souche virale (souche « hCoV-19/Italie/INMI1-isl/2020 », appelée « souche Wuhan » dans le présent document) provient d'un touriste chinois du Hubei diagnostiqué dans un hôpital de Rome (3).

Dans le produit pharmaceutique, la substance médicamenteuse de VLA2001 est adjuvantée avec deux adjuvants : i) la cytosine phospho-guanine (CpG 1018) produit par Dynavax, contenue également dans HEPLISAV-B®<sup>7</sup> (Dynavax Technologies Corporation, 2020), un vaccin qui est indiqué pour la prévention des infections causées par des sous-types connus du virus de l'hépatite B chez les personnes de 18 ans et plus et ii) l'hydroxyde d'aluminium (alun).

#### Choix des adjuvants

Le CpG 1018 est un adjuvant contenant une séquence immunostimulante agoniste pour les récepteurs TLR9 (Toll-like receptor 9). TLR9 est un récepteur exprimé dans le système immunitaire et notamment au niveau des cellules dendritiques, macrophages, cellules NK (*Natural Killer*) et autres cellules présentatrices d'antigène. TLR9 se lie préférentiellement à l'ADN présente dans les bactéries et les virus et déclenche une cascade de signalisation menant à une réponse des cytokines pro-inflammatoire (4, 5).

L'hydroxyde d'aluminium est quant à lui inscrit à la Pharmacopée comme adjuvant permettant de booster l'efficacité d'un vaccin, tout en augmentant sa tolérance. En participant au recrutement des cellules présentatrices d'antigène, en facilitant la capture de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigènes, en particulier les cellules dendritiques, en favorisant l'inflammasome et en activant le récepteur Th2, notamment responsable de l'activation des lymphocytes B et de la sécrétion d'IgM (6).

<sup>7</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/heplisav-b>



## 1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le produit VLA2001 est fourni en flacons multidoses (10 doses/flacon).

Le vaccin est présenté sous la forme d'une suspension pour injection. Le volume d'administration du vaccin est de 0,5 mL.

## 1.1.3. Conservation

Le vaccin peut être conservé dans un réfrigérateur pendant 1 an entre +2 et +8°C avant ouverture et 6 heures à moins de 25°C après ouverture.

## 1.2. Autorisation de mise sur le marché

### 1.2.1. Indication

Le vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 est indiqué pour l'immunisation active en primovaccination afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

### 1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Le vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 est administré par voie intramusculaire *via* 2 doses de 0,5 ml chacune. La seconde dose doit être administrée 28 jours après la première dose.

Le vaccin VLA2001 doit être exclusivement administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras.

### 1.2.3. Contre-indications

Le vaccin VLA2001 est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP (1) ou aux résidus dérivés de levures (c'est-à-dire l'ADN de levure, les antigènes de levure et l'AHr mannosylée) du procédé de fabrication de l'albumine humaine recombinante (AHr).

### 1.2.4. Précautions d'emploi

#### Grossesse

Il n'y a, à ce jour, pas de données concernant l'utilisation du vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'événements nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3 du RCP) (1).

L'administration du vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

#### Allaitement

Il n'est pas connu si le vaccin contre la Covid-19 VLA2001 est excrété dans le lait maternel.

#### Fertilité

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'événements nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP) (1).

### **1.2.5. Co-administration**

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée.

L'administration concomitante du vaccin VLA2001 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

### **1.2.6. Interchangeabilité**

Aucune donnée n'est disponible sur l'interchangeabilité du vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 avec d'autres vaccins contre la Covid-19 pour terminer le schéma de primovaccination.

Les personnes qui ont reçu la première dose du vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 doivent recevoir la deuxième dose du vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) VLA2001 pour terminer le schéma de primo-vaccination.

## 2. Présentation des données disponibles

### 2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin VLA2001

Le développement clinique du vaccin VLA2001 repose essentiellement sur 2 essais cliniques (Tableau 1) :

- **VLA2001-201** : il s'agit d'une étude de phase I/II, randomisée en double aveugle et multicentrique conduite au Royaume-Uni visant à évaluer la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité de plusieurs doses du vaccin VLA2001 afin de sélectionner la dose pour les essais cliniques, notamment l'étude de phase III (VLA2001-301). L'étude est conduite chez des sujets sains âgés de 18 à 55 ans randomisés en 3 groupes recevant deux injections espacées de 21 jours de trois doses de vaccin (3, 7 et 35AU/dose). La période d'inclusion s'est déroulée entre décembre 2020 et septembre 2021. L'étude a inclus 153 participants et a fait l'objet d'une publication dans *Journal of Infection* (7).
- **VLA2001-301** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique contrôlée randomisée en simple aveugle conduite au Royaume-Uni chez 4 000 participants âgés de 18 ans et plus recevant une primovaccination selon un schéma d'immunisation à 2 doses à 4 semaines d'intervalle. Cette étude vise à démontrer la supériorité du vaccin VLA2001 par rapport au vaccin AZD1222 (Vaxzevria) en termes d'immunogénicité deux semaines après la seconde vaccination chez les adultes âgés de 30 ans et plus, ainsi que la non-infériorité du taux de séroconversion des anticorps neutralisants. Cette étude évalue également la sécurité du vaccin VLA2001 deux semaines après la seconde vaccination chez les adultes de 18 ans et plus. Les résultats de l'étude ont été publiés en septembre 2022 dans le *Lancet Infectious Disease* (8).

Les phases de recrutement des participants dans ces essais sont achevées et des premiers résultats de tolérance, de sécurité et d'immunogénicité sont disponibles et présentés dans la suite du rapport. L'évaluation de l'efficacité du vaccin VLA2001 repose uniquement sur des données d'immunogénicité (*immuno-bridging*). Aucune donnée d'efficacité clinique n'est disponible sur ce vaccin. Le programme de développement clinique de ce vaccin a été discuté et implémenté en tenant compte de l'avis scientifique de l'EMA. Le laboratoire justifie également ce choix méthodologique par une recommandation de 2006 de l'EMA (9), qui considère que les études d'immuno-bridging peuvent être prises en compte pour évaluer l'efficacité d'un vaccin. Bien qu'il n'existe à ce jour aucun corrélat de protection dans le cadre de la Covid-19, le laboratoire conclut sur l'efficacité du candidat vaccin en comparant son immunogénicité à celle d'un vaccin déjà sur le marché et dont l'efficacité a été démontré par un essai clinique contrôlé randomisé versus placebo : le vaccin AZD1222 d'Astra Zeneca. À ce jour, aucune donnée n'est disponible dans ces essais cliniques sur l'utilisation du vaccin en dose de rappel, mais les protocoles des deux essais (VLA2001-201 et VLA2001-301) permettront d'évaluer la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité et l'efficacité de l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination.

**Tableau 1** : Panorama des études cliniques réalisées dans le cadre du développement du vaccin VLA2001

Essai clinique	VLA2001-201 (en cours)	VLA2001-301 (en cours)
Pays	Royaume-Uni	Royaume-Uni
Phase (type de données)	Phase I/II (tolérance, innocuité, immunogénicité et sélection de la dose de référence)	Phase III (comparaison des données d'immunogénicité avec un vaccin autorisé)
Population d'étude	153 participants âgés de 18 à 55 ans	4 181 participants âgés de 18 ans et plus (24 participants de plus de 55 ans)
Période d'inclusion	Décembre 2020 – septembre 2021	Avril 2021 – mi-2022
Schéma vaccinal	2 doses espacées de 21 jours (3AU/dose, 7AU/dose et 35AU/dose)	2 doses de 33AU/dose espacées de 28 jours
Bras contrôle	Pas de comparateur	2 doses AZD1222 espacées de 28 jours
Publication scientifique	Lazarus <i>et al.</i> , 2022 (7)	Lazarus <i>et al.</i> , 2022 (8)

Le plan de développement clinique du vaccin VLA2001 se compose de deux essais cliniques contrôlés randomisés, un sans comparateur et l'autre versus le vaccin AZD12222 : un essai de phase I/II au Royaume-Uni (VLA2001-201) et un essai de phase III au Royaume-Uni (VLA2001-301).

En fonction des essais, les périodes d'inclusion s'étalaient de décembre 2020 à mi-2022 et au total, plus de 4 000 participants âgés de 18 ans et plus ont été inclus. Les phases d'inclusion des participants sont achevées pour les deux essais et des premiers résultats de tolérance, d'immunogénicité et de sécurité sont disponibles pour l'utilisation de ce vaccin en primovaccination (schéma homologue à deux doses à 28 jours d'écart). Le programme de développement ne prévoit pas d'essai permettant d'évaluer l'efficacité clinique de ce vaccin. À ce jour, aucune donnée n'est disponible dans ces essais cliniques sur l'utilisation du vaccin en dose de rappel, mais les protocoles des deux essais permettront à terme, de disposer de données pour les schémas homologues.

## 2.2. Données d'immunogénicité

### 2.2.1. Données pré-cliniques : immunogénicité du vaccin VLA2001 chez des primates non humains

Les études menées chez les primates non humains montrent que le vaccin VLA2001 peut protéger le tractus respiratoire inférieur contre une infection pulmonaire et le tractus supérieur contre une réplication virale.

Ces résultats suggèrent que le vaccin VLA2001 induit une réponse immune qui pourrait prévenir ou réduire le développement de certains signes cliniques de la Covid-19 chez des primates non-humains avec un profil de sécurité favorable.

### 2.2.2. Données cliniques : étude de phase I/II VLA2001-201

L'étude clinique VLA2001-201 est un essai de phase I/II, randomisé, en double aveugle, évaluant la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité en vue de sélectionner la dose de VLA2001 à administrer dans un schéma de primovaccination chez des adultes sains âgés de 18 à 55 ans. Dans cette étude,

un schéma de primovaccination à deux injections de VLA2001 espacées de 21 jours, a été évalué à trois concentrations différentes (3, 7 et 35 AU/dose) (7).

### 2.2.2.1. Description de la population d'étude

Au total, 153 participants ont été randomisés en trois bras équilibrés.

La population d'analyse était composée de 153 participants, dont 51 dans le groupe 3AU/dose, 51 dans le groupe 7AU/dose et 51 dans le groupe 35AU/dose (Tableau 2).

**Tableau 2** : Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'étude VLA2001-201

		3 AU/dose N=51	7AU/dose N=51	35AU/dose N=51	Total
Age	<b>18-55 ans</b>	51	51	51	153
	<b>Age moyen</b>	33,7	35,3	31,3	33,5
Genre	<b>Masculin</b>	27	34	22	83
	<b>Féminin</b>	24	17	29	70

Les trois bras de l'étude étaient équilibrés et regroupaient 51 participants chacun. La moyenne d'âge était comparable entre les groupes et s'étendait de 31,3 à 35,3 ans. Dans cette étude, le nombre d'hommes était plus important (80 versus 70) avec un déséquilibre plus marqué dans le groupe 7AU/dose (34 versus 17).

### 2.2.2.2. Immunogénicité

#### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude était la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps neutralisants, évaluée par test de neutralisation de la souche ancestrale du virus au jour 36.

Les résultats de l'analyse principale de cet essai confirmaient l'augmentation de l'immunogénicité en fonction de la dose de VLA2001 avec un schéma vaccinal à deux injections espacées de 21 jours. Au jour 36, la MGT des anticorps neutralisants du groupe ayant reçu la dose la plus haute était significativement plus élevée comparativement à la dose la plus faible (530,4 (IC 95 % : 421,49 ; 667,52) vs 161,1 (IC 95 % : 121,35 ; 213,82) ; p-value <0,001) et à la dose moyenne (530,4 (IC 95 % : 421,49 ; 667,52) vs 222,3 (IC 95 % : 171,84 ; 287,67) ; p-value <0,001). Aucune différence statistique n'a été observée entre la dose la plus faible et la dose moyenne (Tableau 3).

**Tableau 3 : Titres d'anticorps neutralisants contre le SARS -CoV-2 (ND50) au jour 36 dans l'étude VLA2001-201**

	3AU/dose N=51	7AU/dose N=49	35AU/dose N=50	Total N=150
MGT (IC à 95%)	161,1 (121,35 ; 213,82)	222,3 (171,84 ; 287,67)	530,4 (421,49 ; 667,52)	300,3 (256,67 ; 351,24)
Participants avec un taux de séroconversion augmenté par $\geq 4$ fois, N (%)	26 (51,0)	36 (73,5)	45 (90,0)	107 (71,3)

IC=intervalle de confiance ; MGT=moyenne géométrique des titres ; ND50=dilution neutralisante à 50 %.

p-value MGT (IC à 95 %) : Global :  $>0,001$

- 3AU/dose vs 7AU/dose : 0,204
- 7AU/dose vs 35AU/dose :  $<0,001$
- 3AU/dose vs 35AU/dose :  $<0,001$

p-value taux de séroconversion : Global :  $>0,001$

- 3AU/dose vs 7AU/dose : 0,040
- 7AU/dose vs 35AU/dose :  $<0,040$
- 3AU/dose vs 35AU/dose :  $<0,001$

L'évolution des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 au cours du temps montre une augmentation dose dépendante à partir de 22 jours et significativement plus élevée au jour 36 pour la plus haute dose comparativement à la dose moyenne ou faible (Annexe 1, Figure 1).

### Critères de jugement secondaires

La GMFI (*Geometric mean fold increase*) est définie comme l'augmentation de la MGT des titres d'anticorps neutralisants à un jour donné et rapportée à la MGT au jour 1. Au jour 36, la GMFI s'élevait de 5,55 dans le groupe basse dose et de 17,68 dans le groupe haute dose (Annexe 1, Figure 1 et Tableau 13).

Comme pour la MGT des anticorps neutralisants, la MGT des IgG de liaison à la protéine S était dose dépendante, avec la valeur à 36 jours la plus haute dans le groupe ayant reçu la plus haute dose (MGT 2 147,9 vs 325,1 dans les groupes haute dose et faible dose respectivement,  $p<0,001$ ) (Annexe 1, Tableau 14).

La GMFI spécifique des anticorps se liant à la protéine S, au jour 36, rapportée est de 85,91 (IC 95 % : 68,24 ; 108,17) dans le groupe haute dose *versus* 26,16 (IC 95 % : 18,73 ; 36,53) dans le groupe dose moyenne. Il existe une différence significative entre la haute dose de vaccin et la dose moyenne.

Concernant le pourcentage de séroconversion pour les IgG de liaison à la protéine S, au jour 36, 100 % du groupe haute dose étaient séroconvertis contre 89,8 % dans le groupe dose moyenne ( $p=0,053$  comparativement à la haute dose) et 84,3 % ( $p=0,017$  comparativement à la haute dose) dans le groupe dose faible.

Concernant l'immunité cellulaire, la réactivité contre les différentes protéines virales était la plus importante pour le groupe avec la dose la plus haute. Au sein de ce groupe, 75,6 % des participants étaient réactifs à la protéine S, 35,6 % à la protéine M et 48,9 % à la protéine N.

**Au regard de l'ensemble des résultats d'immunogénicité de l'étude de phase I/II VLA2001-201, une réponse dose-dépendante a été observée pour différents paramètres d'immunogénicité à partir de J22, et de manière encore plus marquée à J36. Il existe une réponse immunitaire significativement plus robuste dans le groupe à forte dose par rapport aux groupes à faible et moyenne dose au jour 36.**

**L'essai VLA 2001-201 a montré que le vaccin VLA 2001, administré dans un schéma à deux doses à 21 jours d'intervalle induit une réponse immune robuste et dose dépendante en anticorps neutralisants quelle que soit la dose administrée.**

## **2.2.3. Données cliniques : Étude de phase III VLA2001-301**

### **2.2.3.1. Design et population de l'étude**

L'étude clinique VLA2001-301 est une étude phase III, multicentrique randomisée, en simple aveugle évaluant la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VLA2001 comparativement à un vaccin déjà autorisé ayant prouvé son efficacité contre le SARS-CoV-2, le vaccin AZD1222 (Vaxzevria). L'objectif était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin VLA2001 après une primovaccination par deux doses à la concentration 33AU/dose, espacées de 28 jours chez des adultes de 30 ans et plus (8).

Le schéma d'administration du vaccin étudié dans l'essai VLA2001-201 était de deux doses espacées de 21 jours. Cependant, afin d'assurer le double aveugle, le laboratoire a décidé de proposer le même délai d'administration (28 jours entre deux doses) que le comparateur AZD1222. Cette modification était appuyée par des résultats immunogénicité montrant une équivalence de réponse en anticorps avec les deux délais d'administration (21 jours et 28 jours).

Les analyses réalisées lors de la mise au point du médicament expérimental ont montré des résultats de teneur en UA comparables entre une dose à 35 UA/0,5mL et à 33 UA/0,5 mL.

Le design de l'étude a permis d'évaluer d'une part la supériorité de VLA2001 par rapport à AZD1222 en termes d'induction d'anticorps neutralisants et d'autre part, la non-infériorité du taux de séroconversion d'anticorps neutralisants deux semaines après la seconde vaccination.

L'essai clinique VLA2001-301 a recruté 4 181 participants dont 4 017 répartis dans les bras de l'étude comme suit :

- 2 975 participants âgés de 30 ans et plus ont été randomisés en simple aveugle dans un rapport 2:1 pour recevoir deux doses de VLA2001 (n=1 978) ou du vaccin comparateur AZD1222 (n=997).
- 1 042 participants âgés de 18 à 29 ans ont reçu deux doses de VLA2001 en ouvert et non randomisés.

Le design de l'essai clinique (ouvert et non randomisé) est justifié d'une part par le pays de recrutement des participants (Royaume Uni), dans lequel la MHRA recommandait, à la période de l'étude, l'utilisation du vaccin AZD1222 (Vaxzevria) chez les personnes âgées de plus de 30 ans et d'autre part, par l'évolution de la pandémie, rendant le recours à un bras placebo contraire à l'éthique.

Pour les analyses d'immunogénicité, parmi les 2 975 participants randomisés qui ont été testés séro-négatifs pour le SARS-CoV-2 lors du dépistage, 990 participants ont été répartis de manière aléatoire dans un rapport 1:1 soit dans le bras VLA2001 (n=492), soit dans le bras AZD1222 (n=498).

Au total, 156 participants (dont 77 participants de la population d'analyse de l'immunogénicité du bras VLA2001 et 79 participants du bras AZD1222) ont été sélectionnés pour le prélèvement et l'analyse d'échantillons de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes VLA2001 et AZD1222 : 57 % des participants étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 35 ans dans le groupe VLA2001 et 36 ans dans le groupe AZD1222. L'étude VLA2001-301 compte 24 participants de plus de 55 ans. La grande majorité des participants étaient séronégatifs à la Covid-19 (94,5 % dans le groupe VLA2001 et 96,8 % dans le groupe AZD1222) (Tableau 4).

**Tableau 4** : Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'étude VLA2001-301 (Population ITT)

Caractéristiques démographiques		VLA2001	AZD1222	TOTAL	
		N=3 017	N=995	N=4 012	%
Age	18-29 ans	1040	0	1040	25,9
	30-55 ans	1958	990	2948	73,5
	Plus de 55 ans	19	5	24	0,6
	Age moyen	31,6	35,6	32,6	/
Sexe	Masculin	1690	567	2257	56,3
	Féminin	1322	427	1749	43,6
	Divers	5	1	6	0,1

### 2.2.3.2. Principaux résultats d'immunogénicité

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, deux critères d'évaluation principaux ont été évalués :

- La MGT d'anticorps qui compare le taux d'anticorps neutralisants entre les deux bras de l'étude,
- Le taux de séroconversion qui est défini par une multiplication par 4 du taux d'anticorps neutralisants.

A ce jour, il n'existe pas de corrélat de protection permettant de prouver l'efficacité clinique d'un vaccin à partir d'un taux d'anticorps atteint par la vaccination, les données d'immunogénicité ne peuvent donc pas être considérées comme des preuves formelles d'efficacité vaccinale. Dès lors, selon le référentiel de l'EMA de 2021 (10), en l'absence de corrélat de protection, est considéré comme séroconverti un participant séronégatif ayant une multiplication par 4 de son taux d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2.

La dernière inclusion concernant la partie évaluant la primovaccination de cette étude encore en cours a eu lieu en mi-2021, avec les deux doses espacées de 28 jours. L'analyse de l'immunogénicité a été effectuée deux semaines après la seconde dose de vaccin (Jour 43).

### MGT d'anticorps neutralisants au jour 43

La population d'analyse de la MGT d'anticorps neutralisants était composée de 492 participants dans le groupe VLA2001 et 498 participants dans le groupe AZD1222 (Vaxzevria). Les deux populations ont reçu deux doses de vaccin à 28 jours d'intervalle et ont été analysées deux semaines après la seconde dose, soit au jour 43 de l'étude. Au jour 1 de l'étude, la MGT des anticorps neutralisants était similaire dans les deux groupes (Tableau 5).

Au jour 43, la MGT des anticorps neutralisants du groupe VLA2001 était plus élevée que le comparateur AZD1222 avec respectivement :

- Pour le groupe VLA2001 32AU/dose, la MGT d'anticorps neutralisants est de 803,5 (IC 95 % : 748,5 ; 862,6) à 43 jours.



- Pour le groupe AZD1222, la MGT des anticorps neutralisants est de 576,6 (IC 95 % : 543,6 ; 611,7) à 43 jours.

**Tableau 5 : Anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 (ND50) au jour 1 et 43 chez la population immunogénicité (étude VLA2001-301)**

Groupe traitement / Visite	Statistiques	VLA2001 (N=492)	AZD1222 (N=498)	Total (N=990)
Jour 1	<b>N</b>	492	498	990
	<b>MGT (IC 95%)</b>	31,0 (31,00 ; 31,00)	31,0 (31,00 ; 31,00)	31,0 (31,00 ; 31,00)
	<b>Ratio MGT (IC 95%)</b>	/	/	1,00 (1,00 ; 1,00)
Jour 43	<b>N</b>	492	493	985
	<b>MGT (IC 95%)</b>	803,5 (748,5 ; 862,6)	576,6 (543,6 ; 611,7)	680,6 (649,4 ; 713,2)
	<b>Ratio MGT (IC 95%)</b>	/	/	1,39 (1,25 ; 1,56)
	<b>p-value</b>	/	/	<0,0001

MGT : Moyenne géométrique des titres ; MGT ratio : MGT VLA2001 / MGT AZD1222 ; IC : Intervalle de confiance

[1] p-value et IC sont calculés en utilisant un t test à deux côtés appliqués à un log10.

Le ratio des MGT d'anticorps neutralisants au jour 43 est de 1,39 ( $p < 0,0001$ ) démontrant une supériorité du vaccin VLA2001 en termes de MGT pour les anticorps neutralisants mesurés par la technique MNA (ND50) au jour 43.

### Taux de séroconversion d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 au jour 43

Concernant le critère d'évaluation du taux de séroconversion, la population d'analyse retenue est la population PP (*per protocol*) composée de 492 participants dans le bras VLA2001 et 498 dans le bras comparateur AZD1222, soit 990 participants au total. Les deux groupes de participants ont reçu deux doses de leur vaccin respectif, espacées de 28 jours. L'analyse est faite au jour 43 de l'étude, soit deux semaines après la seconde dose de vaccin. Sont définis comme séroconvertis les participants ayant 4 fois plus d'anticorps à J43 par rapport au début de l'étude.

Au jour 43, la différence de taux de séroconversion entre le groupe VLA2001 et le groupe AZD1222 était non-significative (p-value 0,0911) (Tableau 6) :

Pour le groupe VLA2001, le taux de séroconversion était de 97,4 % (IC 95 % : 0,954 ; 0,986) au jour 43. Pour le groupe AZD1222, le taux de séroconversion était de 98,9 % (IC 95 % : 0,974 ; 0,996) au jour 43.

**Tableau 6 : Taux de séroconversion d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 au jour 43 (étude VLA2001-301)**

Groupe traitement / Critères	VLA2001 (N=492)	AZD1222 (N=498)	Total (N=990)
<b>Nombre de participants ayant des échantillons éligibles à la visite, N</b>	456	449	905
<b>Participants ayant une séroconversion au jour 43, N</b>	444	444	888

<b>Participants ayant une séroconversion au jour 43, % (IC95%)</b>	97,4 (IC 0,954 ; 0,986)	98,9 (IC 0,974 ; 0,996)	98,1 (IC 0,970 ; 0,989)
<b>p-value</b>	/	/	0,0911

Cette absence de différence significative permet de démontrer la non-infériorité en termes de séroconversion entre VLA2001 et AZD1222 chez une population de 30 ans et plus, primovaccinée, avec des doses espacées de 28 jours.

### Critères de jugement secondaires

La MGT des anticorps de liaison à la protéine S mesurées par IgG ELISA après la première dose de vaccin (jour 29) était de 44,3 (IC 95 % : 41,32 ; 47,46) pour le groupe VLA2001 et de 740,8 (IC 95 % : 680,90 ; 805,96) pour le groupe AZD1222. Par ailleurs, la MGT au jour 43 était de 2 361,7 (IC 95 % : 2 171,08 ; 2 569,11) pour le groupe VLA2001 et de 2 126,4 (IC 95 % : 1 992,42 ; 2 269,45) pour le groupe AZD1222. Ainsi, les niveaux robustes d'anticorps de liaison à la protéine S ne sont atteints que deux semaines après la seconde dose de vaccin pour VLA2001, contrairement à AZD1222 (Annexe 2, Tableau 15).

Concernant le taux de séroconversion des anticorps spécifiques à la protéine S, au jour 29 (après la première dose de vaccin), 15,5 % des participants du groupe VLA2001 étaient séroconvertis, contre 93,6 % pour les participants du groupe AZD1222. Au jour 43 (2 semaines après la seconde dose), 98,0 % (IC 95 % : 0,963 ; 0,990) des participants VLA2001 étaient séroconvertis contre 98,8 % (IC 95 % : 0,974 ; 0,996) pour les participants AZD1222. Un taux de séroconversion robuste n'est atteint que 2 semaines après la seconde dose de vaccin pour VLA2001, contrairement à AZD1222 (Annexe 2, Tableau 16).

Concernant les GMFI des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 (ND50), la GMFI était de 25,9 (IC 95 % : 24,14 ; 27,83) pour le groupe VLA2001 et de 18,6 (IC 95 % : 17,54 ; 19,73) pour le groupe AZD1222 (Annexe 2, Tableau 17).

Concernant l'immunité cellulaire, une différence statistiquement significative a été observée pour la protéine S entre les groupes VLA2001 et AZD1222. Pour les protéines M et N, il y a une réponse cellulaire pour le groupe VLA2001 et aucune pour le groupe AZD1222 à J43. Ces résultats montrent que le mode d'action différent de VLA2001, permet d'induire une immunité cellulaire au niveau des protéines M et N, contrairement à AZD1222 (Annexe 2, Tableau 18).

### Critères de jugement exploratoires : infections à la Covid-19

Quelques jours après chacune des injections, un test de dépistage contre la Covid-19 a été effectué. Les temps de suivi et des tests ne sont pas comparables entre les groupes. Parmi les infections à la Covid-19 rapportées après la première dose de vaccin durant l'étude (J29), la répartition est la suivante (Annexe 2, Tableau 18) :

- 18-29 ans VLA2001 (n=1 040), 2 cas positifs ;
- 30 ans et plus VLA2001 (n=1 977), 6 cas positifs ;
- 30 ans et plus AZD1222 (n=995), 2 cas positifs.

Parmi l'ensemble de ces cas, aucun n'était considéré comme grave.

Parmi les infections à la Covid-19 rapportées après la seconde dose de vaccin durant l'étude (J43), la répartition est la suivante :

- 18-29 ans VLA2001 (n=1 040), 49 cas positifs ;

- 30 ans et plus VLA2001 (N=1 977), 57 cas positifs ;
- 30 ans et plus AZD1222 (N=995), 24 cas positifs.

Au total, un nombre plus élevé de cas positifs pour le SARS-CoV-2 est détecté dans le groupe VLA2001. L'incidence des cas de Covid-19 était un critère exploratoire, encore en cours de recueil et d'analyse et ne permettant pas d'estimer l'efficacité clinique du vaccin VLA2001.

**Les données d'immunogénicité disponibles dans l'étude de phase III VLA2001-301 ont permis d'investiguer deux co-critères de jugement principaux : la MGT d'anticorps neutralisants et le taux de séroconversion.**

**La MGT d'anticorps neutralisants à 43 jours était de 803,5 (IC 95 % : 748,48 ; 862,59) dans le bras VLA2001 et 576,6 (IC 95 % : 543,59 ; 611,66) pour le bras AZD1222. Ainsi, le ratio de MGT d'anticorps neutralisants au jour 43 était de 1,39 (p<0,0001) dans la population étudiée.**

**Le taux de séroconversion au jour 43 était de 97,4 % (IC 95 % : 95,4 ; 98,6) pour le bras VLA2001 et de 98,9 % (IC 95 % : 97,4 ; 99,6) pour le bras AZD1222. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de séroconversion d'anticorps spécifiques à SARS-CoV-2 dans les deux bras de l'étude.**

**Au total, l'étude VLA2001-301 a permis de démontrer chez une population de 30 ans et plus, primovaccinée, avec deux doses administrées à 28 jours d'écart :**

- la supériorité du vaccin VLA2001 versus AZD1222 en termes de MGT d'anticorps neutralisants mesurés par la technique MNA (ND50) au jour 43
- la non-infériorité en termes de séroconversion entre VLA2001 et AZD1222.

#### 2.2.4. Données d'immunogénicité chez les 18-29 ans

A la demande de l'EMA, le laboratoire a fourni des données supplémentaires concernant l'immunogénicité du vaccin VLA2001 chez les 18-29 ans. Une étude de non-infériorité comparant la réponse immunitaire chez les participants âgés de 18 à 29 ans à celle des participants âgés de 30 ans et plus a été menée. Les deux co-critères de jugement principaux étaient la MGT d'anticorps neutralisants et le taux de séroconversion évalués deux semaines après la deuxième dose d'une primovaccination par le vaccin VLA2001, soit au jour 43 de l'étude. Les deux groupes de participants ont reçu deux doses de leur vaccin respectif, espacées de 28 jours.

Au total, 852 participants issus de l'étude VLA2001-301 ont été inclus dans les analyses d'immunogénicité supplémentaires :

- 250 participants randomisés à partir des 988 participants âgés de 18 à 29 ans séronégatifs pour le SARS-CoV-2 et ayant reçu au moins une primovaccination avec le vaccin VLA2001
- 602 participants âgés de 30 ans et plus et séronégatifs pour le SARS-Cov-2 randomisés à l'inclusion pour les études d'immunogénicité.

La population d'analyse PP (*per protocole*) après exclusion des participants positifs au SARS-CoV-2 durant l'étude incluait 692 participants au total : 200 participants dans le groupe des 18 à 29 ans et 492 participants dans le groupe des 30 ans et plus.

Les caractéristiques des deux groupes étaient comparables à l'exception de l'IMC moyen plus élevé dans le groupe 30 ans et plus vs le groupe 18 – 29 ans (27,1 kg/m<sup>2</sup> vs 25,9 kg/m<sup>2</sup>).

#### **MGT d'anticorps neutralisants au jour 43**

Au jour 1 de l'étude, la MGT des anticorps neutralisants était similaire dans les deux groupes. Au jour 43, la MGT des anticorps neutralisants était de 1041,8 dans le groupe des 18 à 29 ans et 817,2 chez les 30 ans et plus. Le ratio de MGT d'anticorps neutralisants au jour 43 était de 1,3 (IC 95 % : 1,1 : 1,5 ;  $p < 0,0019$ ). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieur à 0,67 la non-infériorité du groupe des 30 ans et plus en termes de MGT d'anticorps neutralisants a été démontrée.

### Taux de séroconversion d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2 au jour 43

L'analyse est faite au jour 43 de l'étude, soit deux semaines après la seconde dose de vaccin. Sont définis comme séroconvertis les participants ayant augmenté par 4 fois leur taux d'anticorps à J43 par rapport au début de l'étude.

Au jour 43, le taux de séroconversion était de 98,5 % (IC 95% : 95,6 ; 99,7) dans le groupe des participants de 18 à 29 ans et de 97,3 % (IC 95% : 95,4 ; 98,5) chez les 30 ans et plus. La différence en termes de séroconversion était de 1,2 % (IC 95% : -1,8 ; 3,4) entre les deux groupes, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieur à -5 %, la non-infériorité du groupe de 18 à 29 ans en termes de taux de séroconversion a été démontrée.

Les données d'immunogénicité disponibles pour le vaccin VLA2001 sont issues de 2 essais cliniques conduits au Royaume-Uni : un essai de phase I/II (VLA2001-201) et un essai de phase III (VLA2001-301). Ces données apportent des éléments sur l'immunogénicité induite par un schéma à 2 doses espacées de 21 ou 28 jours d'intervalle du vaccin VLA-2001 dans la prévention de la Covid-19 chez des participants de 30 ans et plus.

L'essai VLA 2001-201 a montré que le vaccin VLA 2001, administré dans un schéma à deux doses à 21 jours d'intervalle, induit une réponse immune robuste et dose dépendante en anticorps neutralisants quelle que soit la dose administrée, avec une réponse immunitaire significativement plus robuste dans le groupe ayant reçu une forte dose par rapport aux groupes ayant reçu une faible et moyenne dose au jour 36.

L'essai VLA2001-301 a permis de démontrer chez une population de 30 ans et plus, primovaccinée, avec deux doses administrées à 28 jours d'écart :

- la supériorité du vaccin VLA2001 versus AZD1222 en termes de MGT d'anticorps neutralisants mesurés par la technique MNA (ND50) au jour 43.
- la non-infériorité en termes de séroconversion entre VLA2001 et AZD1222.

Aucune donnée d'efficacité vaccinale clinique n'est disponible à ce jour.

## 2.3. Données de tolérance

### 2.3.1. Données pré-cliniques

Des études sur plusieurs modèles animaux immunisés avec le vaccin VLA2001, y compris les primates non humains ayant reçu la dose humaine prévue, ont montré globalement une bonne tolérance.

Les études de toxicité à doses répétées (jours 1, 15 et 29) chez des rats, 28AU/dose dans 0,4mL du traitement VLA2001 + CpG1018 versus placebo, ont montré une bonne tolérance avec des événements indésirables limités à l'inflammation locale au site d'injection. Ces événements indésirables étaient transitoires et considérés comme cohérents avec une stimulation du système immunitaire consécutive à la vaccination.

Une étude de tératogénicité a été menée chez des rats femelles (n = 44) versus placebo. Trois doses de VLA2001 + CpG1018 ont été administrées aux femelles, soit une 22 jours avant accouplement, une 9 jours avant accouplement et une le 6<sup>ème</sup> jour de la gestation.

En conclusion, le vaccin VLA2001 + CpG1018 n'ont pas eu d'effet sur : la mortalité, le poids ou le gain de poids chez les femelles, la performance de l'accouplement, le poids fœtal, ou les malformations externes, viscérales ou squelettiques. Les traitements n'ont eu aucun effet sur la survie de la génération F1, la taille de la portée, le poids ou les observations cliniques.

En conclusion, les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) n'ont pas révélé d'événements nocifs de VLA2001 chez les animaux gravides et leurs descendants. Prises dans leur ensemble, les données non cliniques ont soutenu l'évaluation de VLA2001 dans le programme de développement clinique.

## 2.3.2. Données cliniques : études VLA2001-201 et VLA2001-301

### 2.3.2.1. Caractéristiques de la population considérée

Au total, la population sur laquelle a porté l'évaluation de la tolérance était constituée de 4 115 participants ayant reçu le vaccin VLA2001 et 997 participants ayant reçu le vaccin AZD1222, avec plus de 97 % de sujets ayant reçu les deux doses de vaccin dans l'étude VLA2001-201 et respectivement 98 % et 99 % pour les bras VLA2001 et AZD1222 dans l'étude VLA2001-301 (Tableau 7).

Les sujets étaient âgés de 18 à 68 ans avec 24 sujets (0,57 %) âgés de plus de 55 ans. Les participants de sexe masculin étaient plus représentés (55,9 %). L'étude a exclu les femmes enceintes ou allaitantes, les immunodéprimés, ainsi que les personnes ayant reçu une dose d'un autre vaccin ou ayant des antécédents d'infection au SarS-CoV-2.

**Tableau 7** : Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'analyse de tolérance (**Safety Set**)

Caractéristiques démographiques		VLA2001-201	VLA2001-301		TOTAL
		<b>VLA2001, N=153</b>	<b>VLA2001, N=3017</b>	<b>AZD1222, N=995</b>	
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N</b>
Age	<b>18-29 ans</b>	153 (100)	1040 (34,7)	0	4141
	<b>30-55 ans</b>		1958 (65,3)	990 (99,5)	
	<b>Plus de 55 ans</b>	0	19 (0,63)	5 (0,50)	24
	<b>Age moyen</b>	31,3	32,6	35,6	/
Sexe	<b>Masculin</b>	83 (54,2)	1688 (56,3)	567 (57)	2339
	<b>Féminin</b>	70 (45,8)	1307 (43,6)	427 (42,9)	1804
<b>Total</b>		<b>153 (100)</b>	<b>3017 (100)</b>	<b>995 (100)</b>	<b>4165</b>

### 2.3.2.2. Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection (événements indésirables sollicités)

#### Etude VLA2001-201

Les événements sollicités relevaient de manifestations locales au point d'injection et systémiques. La fréquence et l'intensité des manifestations locales et systémiques étaient les mêmes entre la première et la seconde vaccination, quelle que soit la dose injectée. Au total, 81,7 % des participants ont signalé un effet indésirable sollicité (Tableau 8 Tableau 8).

Les manifestations locales au point d'injection ont été signalées par 67 % des personnes vaccinées. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient la sensibilité (58,2 %) et la douleur (41,8 %) au point d'injection. Les événements systémiques sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient les maux de tête (46,4 %), la fatigue (39,2 %), les douleurs musculaires (32 %) et les nausées (11,8 %) (Tableau 8).

Tous âges confondus, les participants ont déclaré autant d'événements indésirables à l'issue de la première dose qu'à l'issue de la seconde dose.

L'ensemble des événements indésirables déclarés étaient considérés comme de Grade 1 ou 2, aucun n'était considéré comme sévère.

Tableau 8 : Prévalence des événements indésirables sous 7 jours après chacune des injections (étude VLA2001-201)

Groupe dose	3AU/dose	7AU/dose	35AU/dose
Âge	18-55 ans	18-55 ans	18-55 ans
Nombre de participants	51	51	51
<b>Réaction au site d'injection, % (IC 95 %)</b>	68,6 (54 ; 81)	60,8 (46 ; 74)	70,6 (56 ; 83)
Après 1ère injection, % (IC 95 %)	52,9 (38 ; 67)	43,1 (29 ; 58)	49 (35 ; 63)
Après seconde injection, % (IC95 %)	58,8 (44 ; 72)	42,9 (28 ; 56)	52,0 (37 ; 65)
<b>Réaction systémique, % (IC95 %)</b>	72,5 (58 ; 84)	60,8 (46 ; 74)	72,5 (58 ; 84)
Après 1ère injection, % (IC95 %)	52,9 (38 ; 67)	43,1 (29 ; 58)	58,8 (44 ; 72)
Après seconde injection, % (IC95 %)	54,9 (40 ; 69)	40,8 (26 ; 54)	60,0 (44 ; 72)

## Etude VLA2001-301

Les événements sollicités relevaient de manifestations locales au point d'injection et systémiques. La fréquence et l'intensité des manifestations locales et systémiques étaient plus importantes pour la première dose (68,6 %) comparativement à la seconde (58,5 %). Cette différence, qui n'est pas observée dans l'étude VLA2001-201, pourrait s'expliquer par la présence du vaccin AZD1222. En effet, le nombre d'événements indésirables observés après l'injection du vaccin AZD1222 est plus élevé qu'après le vaccin VLA2001 (Tableau 9).

Au total, 76,9 % des 18-29 ans et 70,2 % des 30 ans et plus ayant reçu le vaccin VLA2001 ont signalé un événement indésirable sollicité contre 91,1 % pour les 30 ans et plus ayant reçu le vaccin AZD1222.

### Dans le bras VLA2001 :

Parmi les participants de 18 à 29 ans ayant reçu le vaccin VLA2001, les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la sensibilité (60,7 %) et la douleur (38,3 %) au point d'injection.

Les événements systémiques sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la fatigue (57,3 %), les maux de tête (40,6 %), les douleurs musculaires (44 %) et les nausées (14,8 %) (Tableau 9).

Parmi les participants de 30 ans et plus ayant reçu VLA2001, les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la sensibilité (87,5 %) et la douleur (67,4 %) au point d'injection.

Les événements systémiques sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la fatigue (51,2 %), les maux de tête (39,8 %), les douleurs musculaires (37 %) et les nausées (11,7 %) (Tableau 9).

### Dans le bras comparateur AZD1222 :

Parmi les participants de 30 ans et plus ayant reçu le vaccin AZD1222, les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la sensibilité (66,8 %) et la douleur (45,5 %).

Les événements systémiques sollicités les plus fréquents après chaque vaccination étaient la fatigue (77,1 %), les maux de tête (67,7 %), les douleurs musculaires (64,2 %) et les nausées (22,8 %) (Tableau 9).

En prenant en compte l'ensemble des groupes, les participants de 30 ans et plus ont signalé significativement moins d'événements indésirables sollicités dans les 7 jours suivant l'administration de chacune des doses que les personnes de moins de 30 ans. De plus, parmi les participants de 30 ans et plus, davantage d'événements indésirables ont été signalés pour AZD1222 comparé à VLA2001 : 73,2 % contre 91,1 % pour VLA2001 et AZD1222 respectivement pour les événements indésirables au site d'injection et 70,2 % contre 91,1 % pour VLA2001 et AZD1222 respectivement pour les réactions systémiques.

**Tableau 9 : Prévalence des événements indésirables sous 7 jours après chacune des injections (étude VLA2001-301)**

Vaccin	VLA2001		AZD1222
Groupe âge	18-29 ans	30 ans et plus	30 ans et plus
Nombre de participants, N	1040	1977	995

Après la première injection			
Réaction au site d'injection, % (IC95%)	66,9 (63,97 ; 69,78)	59,7 (57,49 ; 61,86)	88,1 (85,87 ; 90,08)
Sensibilité, % (IC95%)	60,7 (57,63 ; 63,66)	51,8 (49,62 ; 54,07)	83,5 (81,06 ; 85,77)
Douleur, % (IC95%)	38,3 (35,30 ; 41,30)	30,2 (28,18 ; 32,27)	62,5 (59,42 ; 65,53)
Réaction systémique, % (IC95%)	67,2 (64,26 ; 70,06)	60,0 (57,84 ; 62,21)	88,0 (85,86 ; 89,99)
Maux de tête, % (IC95%)	31,3 (28,44 ; 34,17)	31,7 (29,67 ; 33,82)	62,3 (59,22 ; 65,33)
Fatigue, % (IC95%)	45,9 (42,80 ; 48,95)	40,6 (38,39 ; 42,77)	71,5 (68,54 ; 74,25)
Douleurs musculaires, % (IC95%)	34,6 (31,72 ; 37,60)	27,4 (25,41 ; 29,39)	59,6 (56,47 ; 62,66)
Nausées, % (IC95%)	11,1 (9,22 ; 13,12)	8,5 (7,31 ; 9,81)	19,0 (16,60 ; 21,57)
Après la seconde injection			
Réaction au site d'injection, % (IC95%)	65 (62,00 ; 67,93)	56,5 (54,31 ; 58,76)	55,4 (52,25 ; 58,54)
Sensibilité, % (IC95%)	59,3 (56,18 ; 62,28)	50,4 (48,14 ; 52,63)	49,5 (46,38 ; 52,71)
Douleur, % (IC95%)	38,8 (35,80 ; 41,85)	31,0 (28,99 ; 33,15)	29,1 (26,30 ; 32,06)
Réaction systémique, % (IC95%)	51,3 (48,16 ; 54,37)	46,6 (44,35 ; 48,83)	50,7 (47,49 ; 53,82)
Maux de tête, % (IC95%)	22,9 (20,37 ; 25,60)	20,1 (18,35 ; 21,96)	25,8 (23,08 ; 28,63)
Fatigue, % (IC95%)	34,6 (31,96 ; 37,60)	30,6 (28,59 ; 32,73)	34,4 (31,42 ; 37,43)
Douleurs musculaires, % (IC95%)	25,0 (22,42 ; 27,82)	21,0 (19,25 ; 22,91)	22,6 (20,07 ; 25,39)
Nausées, % (IC95%)	6,1 (4,75 ; 7,79)	5,4 (4,47 ; 6,54)	6,7 (5,20 ; 8,41)

### 2.3.2.3. Événements indésirables non sollicités

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance, les événements indésirables non sollicités observés dans les 28 jours après la seconde injection sont présentés dans le tableau 10 et 12. Les principaux événements indésirables non sollicités liés au traitement sont répartis de manière équivalente entre les trois groupes de traitement (Tableau 10).

#### Etude phase I/II : VLA2001-201

**Tableau 10 : Résumé des événements indésirables non sollicités associés au traitement jusqu'au jour 43 au sein de la population sécurité (étude VLA2001-201)**

Vaccin	VLA2001			
	3AU/dose	7AU/dose	35AU/dose	TOTAL
Groupe dose	18-55 ans	18-55 ans	18-55 ans	18-55 ans
Âge	18-55 ans	18-55 ans	18-55 ans	18-55 ans
Nombre de participants, N	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	153(100%)
Investigations biologiques, N (%)	6 (11,8)	5 (9,8)	4 (7,8)	15 (9,8)
Augmentation taux sédimentation des globules rouges, N (%)	5 (9,8)	3 (5,9)	3 (5,9)	11 (7,2)
Augmentation aminotransférases, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Augmentation bilirubine sanguine, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Augmentation nombre de lymphocyte, N (%)	0	1 (2)	0	1 (0,7)
Baisse du nombre de globule blanc, N (%)	0	1 (2)	0	1 (0,7)
Troubles du système nerveux, N (%)	3 (5,9)	0	1 (2)	4 (2,6)
Vertige, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Maux de tête, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)



Migraine, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Paresthésie, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Dérèglements des système sanguin et lymphatique, N (%)	2 (3,9)	0	2 (3,9)	4 (2,6)
Neutropénie, N (%)	1 (2)	0	1 (2)	2 (1,3)
Eosinophilie, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Thrombocytopénie, N (%)	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)
Troubles des tissus connectifs et musculosquelettique, N (%)	0	1 (2)	0	1 (0,7)
Inconfort des membres, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Inconfort musculosquelettique, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Rigidité musculosquelettique, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinal, N (%)	2 (3,9)	1 (2)	0	3 (2)
Douleur oropharyngée, N (%)	2 (3,9)	1 (2)	0	3 (2)
Troubles gastrointestinaux, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Diarrhée, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Troubles généraux et du site d'administration, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Douleur, N (%)	1 (2)	0	0	1 (0,7)
Infection et infestation, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Gastroentérite, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Troubles de la peau et des tissus sous cutanés, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)
Rah érythémateux, N (%)	0	0	1 (2)	1 (0,7)

### Etude phase III : VLA2001-301

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance, les événements indésirables non sollicités observés dans les 43 jours qui ont suivi les injections (groupe VLA2001 versus groupe AZD1222) étaient comparables entre les groupes, avec une fréquence plus importante pour le vaccin AZD1222 au regard du nombre de participants dans le groupe comparateur.

La fréquence globale des événements indésirables non sollicités liés au vaccin était moins élevée dans le groupe VLA2001 que dans le groupe comparateur AZD1222 chez les 30 ans et plus.

Une fréquence plus élevée des événements indésirables non sollicités dans le groupe VLA2001 a été déclarée chez les sujets de 30 ans et plus par rapport aux participants de 18 à 29 ans.

Les principaux événements indésirables non sollicités non graves observés dans le groupe VLA2001 étaient des troubles du système nerveux (2,7 %), des troubles respiratoires et thoraciques (2,3 %) ou une douleur au site d'injection (0,6 %). Les principaux événements indésirables non sollicités graves étaient des infections (0,2 %) comme une gastro-entérite ou des troubles du système nerveux (0,2 %) comme des maux de tête (Tableau 11).

**Tableau 11 : Résumé des événements indésirables non sollicités associés au traitement jusqu'au jour 43 au sein de la population sécurité (étude VLA2001-301)**

Vaccin	VLA2001		AZD1222	Total
Âge	18-29 ans	30 ans et plus	30 ans et plus	18 ans et plus
Nombre de participants, N (%)	1040 (100)	1977 (100)	995 (100)	4012 (100)
Au moins un évènement indésirable non sollicité lié au traitement au jour 43, N (%)	105 (10,1)	214 (10,8)	165 (16,6)	484 (12,1)
Troubles généraux et au site d'injection, N (%)	28 (2,7)	51 (2,6)	70 (7)	149 (3,7)
Frissons, N (%)	3 (0,3)	3 (0,2)	30 (3)	36 (0,9)
Douleur au site d'injection, N (%)	6 (0,6)	10 (0,5)	12 (1,2)	28 (0,7)
Troubles du système nerveux, N (%)	29 (2,8)	54 (2,7)	33 (3,3)	116 (2,9)
Vertige, N (%)	9 (0,9)	18 (0,9)	12 (1,2)	39 (1)
Maux de tête, N (%)	7 (0,7)	17 (0,9)	11 (1,1)	35 (0,9)
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinal, N (%)	24 (2,3)	47 (2,4)	19 (1,9)	90 (2,2)
Douleur oropharyngée, N (%)	11 (1,1)	29 (1,5)	9 (0,9)	49 (1,2)

Troubles musculosquelettiques et des tissus, N (%)	11 (1,1)	33 (1,7)	34 (3,4)	78 (1,9)
Arthralgie, N (%)	1 (0,1)	3 (0,2)	11 (1,1)	15 (0,4)
Troubles gastrointestinaux, N (%)	11 (1,1)	25 (1,3)	19 (1,9)	55 (1,4)
Diarrhée, N (%)	6 (0,6)	13 (0,7)	12 (1,2)	31 (0,8)

#### 2.3.2.4. Effets indésirables graves (événements indésirables graves)

Concernant l'étude de phase I/II VLA2001-201, aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Concernant l'étude de phase III VLA2001-301 :

- Aucun événement indésirable grave n'a été signalé chez les 18-29 ans ayant reçu le vaccin VLA2001 ;
- 2 événements indésirables graves ont été signalés chez les 30 ans et plus ayant reçu le vaccin VLA2001 (0,3 %), mais n'ont pas été considérés par les investigateurs comme liés au vaccin ;
- 2 événements indésirables graves ont été signalés chez les 30 ans et plus ayant reçu le vaccin AZD1222 (0,2 %) et ont été considérés par les investigateurs comme liés au vaccin.

#### Événements indésirables graves chez les 30 ans et plus – étude VLA2001-301, bras VLA2001 :

Parmi les participants de 30 ans et plus ayant reçu le vaccin VLA2001 dans l'étude de phase III, 2 participants ont rapporté des événements indésirables graves engageant leur pronostic vital.

Le premier participant a eu une appendicite perforée de grade 4, qui n'a pas été reliée au vaccin VLA2001 par les investigateurs.

L'autre participant a subi un sepsis de grade 4, un embolisme et un syndrome de Mallory-Weiss, qui n'ont pas été reliés au vaccin VLA2001 par les investigateurs.

#### Événements indésirables graves chez les 30 ans et plus – étude VLA2001-301, bras AZD1222 :

Parmi les participants de 30 ans et plus ayant reçu le vaccin AZD1222 (comparateur) dans l'étude de phase III, 2 participants ont rapporté des événements indésirables graves engageant leur pronostic vital.

Le premier participant a subi une paralysie faciale (moyenne, résolue) qui a été reliée au vaccin AZD1222 par les investigateurs.

Le second participant a subi des engelures (moyennes, en cours de résolution) qui ont été reliées au vaccin AZD1222 par les investigateurs.

#### 2.3.2.5. Décès

Aucun décès n'a été signalé durant l'étude de phase I/II (VLA2001-201) ou durant l'étude de phase III (VLA2001-301).

#### 2.3.2.6. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

Aucun événement indésirable conduisant à une sortie prématurée des études n'a été signalé, ni dans l'étude de phase I/II (VLA2001-201), ni dans l'étude de phase III (VLA2001-301).

#### 2.3.2.7. Grossesses

Les résultats ont été obtenus à partir des documents transmis à la HAS par le laboratoire concernant les études VLA2001-201 et VLA2001-301.

Au total, 1 femme enceinte a été identifiée dans le groupe 18-29 ans ayant reçu le vaccin VLA2001 de l'étude VLA2001-301 qui a entraîné une sortie de l'étude avant la fin.

Aucune donnée n'a été trouvée indiquant le suivi de cette grossesse.

### 2.3.2.8. Événements potentiellement à médiation immunitaire

Les résultats ont été obtenus à partir des documents transmis à la HAS par le laboratoire concernant les études VLA2001-201 et VLA2001-301.

Au total, un cas d'événement à médiation immunitaire a été identifié dans le groupe 30 ans et plus ayant reçu le vaccin VLA2001 au sein de l'étude VLA2001-301, il s'agit d'une allergie alimentaire.

Cet événement n'a pas été jugé en lien avec le vaccin par le promoteur.

### 2.3.2.9. Tolérance chez les participants séropositifs vis-à-vis du VIH

Les résultats ont été obtenus à partir des documents transmis à la HAS par le laboratoire concernant les études VLA2001-201 et VLA2001-301.

Aucun participant n'était séropositif vis-à-vis du VIH.

Les données de tolérance portent sur une analyse regroupant 3 017 participants qui ont reçu le vaccin VLA2001 et 995 participants qui ont reçu un placebo avec plus de 97 % des participants ayant reçu deux doses.

Au vu de l'ensemble de ces données, le profil de tolérance du vaccin semble acceptable. La plupart des manifestations locales et événements systémiques sont plus fréquentes chez les participants ayant reçu le vaccin AZD1222 comparativement au vaccin VLA2001.

La répartition des populations dans les deux études cliniques ne permet pas l'étude de la tolérance chez les personnes âgées de 55 ans et plus (24 participants de plus de 55 ans et âge maximum de 68 ans).

Les manifestations locales étaient plus fréquentes suite à la 1ère dose comparativement à la 2ème dose. Elles relevaient essentiellement de sensibilité et de douleur au site d'injection.

Les manifestations systémiques étaient également plus fréquentes suite à la 1ère dose comparativement à la 2ème dose. Elles relevaient essentiellement de maux de tête, de fatigue, de douleurs musculaires et de nausées.

La plupart des événements indésirables non sollicités étaient de gravité légère ou modérée. Deux événements indésirables graves dans le groupe VLA2001 (non liés au traitement d'après l'investigateur) et deux événements indésirables graves dans le groupe AZD1222 (liés au traitement d'après les investigateurs) ont été signalés. Les deux vaccins ont donc des fréquences semblables d'événements indésirables, avec un taux d'incidence plus élevé chez les participants vaccinés de 30 ans ou plus par rapport aux plus jeunes vaccinés de 18 à 29 ans (aucun événement indésirable grave chez les 18-29 ans).

Deux participants vaccinés par VLA2001 ont rapporté des événements indésirables graves que l'investigateur principal n'a pas considéré comme liés au vaccin. Il s'agit d'un participant vacciné de 30 ans ou plus qui a rapporté une appendicite perforée de grade 4 ; et un participant de 30 ans ou plus qui a présenté un sepsis de grade 4, un embolisme et un syndrome de Mallory-Weiss. Il n'existe pas d'informations complémentaires sur ces cas dans les données transmises par le laboratoire.

Par ailleurs, un sujet a présenté un événement potentiellement à médiation immunitaire dans le groupe VLA2001 (30 ans et plus), il s'agit d'une allergie alimentaire qui n'a pas été considérée comme liée à la vaccination.

Au total aucun décès n'est survenu durant les études, que ce soit dans le bras VLA2001 ou dans le bras comparateur AZD1222.

Une participante a débuté une grossesse pendant l'étude de phase 3, entraînant une sortie prématurée de l'étude. Les données cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

## 2.4. Autres informations disponibles

### 2.4.1. Enquête sur la perception de la vaccination COVID-19 par les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie de ville

Une enquête visant à évaluer la perception par les pharmaciens de l'hésitation à la vaccination contre la Covid-19 a été faite par « Tous Pour la Santé », agence de communication spécialisée dans le secteur de la santé, avec le soutien institutionnel du laboratoire Valneva et en partenariat avec différents syndicats pharmaceutiques et groupes pharmaceutiques.

Elle a été réalisée sur l'ensemble du territoire français sur un échantillon de 976 répondants, majoritairement composé de titulaires de pharmacie d'officine avec 1 % de l'échantillon constitué d'étudiants et de préparateurs.

L'analyse des réponses des 976 répondants suggère que :

- Plus de 9 usagers sur 10 (99,8 % des répondants), qui se font vacciner demandent à bénéficier d'un vaccin précis (Pfizer).
- Plus de 8 pharmaciens sur 10 (85,5 %) identifient des usagers qui sont réfractaires à la primovaccination et plus de 1 sur 2 (53,8 %) identifient des usagers réfractaires au rappel. La crainte d'effets indésirables liés aux nouvelles technologies est identifiée comme la principale raison contre la primo-vaccination avant le doute concernant l'efficacité de la vaccination, alors que les raisons s'inversent pour la vaccination de rappel.
- 19 % des pharmaciens du panel reçoivent, au moins, régulièrement des demandes d'usagers ayant refusé la vaccination pour des vaccins issus de plateformes classiques et fabriqués en France ou en Europe.
- Une technologie éprouvée et des effets indésirables supposés moins intenses et moins fréquents que ceux associés aux vaccins issus des nouvelles technologies semblent être les deux principales raisons de demandes de vaccins issus des plateformes plus traditionnelles.
- Parmi les pharmaciens qui pensent que certaines technologies vaccinales pourraient diminuer l'hésitation vaccinale (16,2 % des répondants), près d'un pharmacien sur deux identifie le vaccin à virus entier inactivé adjuvé comme la meilleure solution.
- La date de réalisation de cette enquête n'est pas connue. Par ailleurs, l'absence d'indications sur le mode de sélection des participants ne permet pas d'évaluer la représentativité de l'échantillon.
-

## 2.4.2. Enquête évaluant l'impact de la disponibilité du vaccin VLA 2001 sur l'adhésion à la vaccination COVID-19 auprès du grand public

Une enquête commanditée par Valneva à IPSOS a été conduite en France avec pour objectif d'évaluer les motivations de non-vaccination COVID-19 malgré la forte incitation des autorités de santé et l'éventuel impact de la disponibilité du vaccin VLA 2001 sur l'adhésion à cette vaccination.

Elle a été réalisée du 3 mars au 9 mars 2022 sur un échantillon de 1 000 adultes âgés de 18 à 75 ans représentatif de la population française selon la méthode des quotas par région, sur le sexe, l'âge, et le statut socio-professionnel.

Un texte présente le vaccin VLA2001 aux participants de l'étude. Il y est précisé que ce vaccin se base sur une technologie traditionnelle et éprouvée, et est développé par un laboratoire français spécialisé dans les vaccins. La bonne tolérance du vaccin et son efficacité démontrées lors des études cliniques sont notamment évoquées, sans précisions des variants étudiés.

Dans la population des 18-55 ans non vaccinée contre la Covid-19 et refusant la vaccination (n = 78) au moment de l'enquête, 4 (5 %) individus déclarent avoir l'intention de se faire vacciner si le vaccin VLA 2001 est disponible et 20 (26 %) individus déclarent devenir hésitants. Parmi les individus non vaccinés contre la Covid-19 et hésitant à se faire vacciner (n = 22), 7 (32 %) individus déclarent avoir l'intention de se faire vacciner si le vaccin VLA 2001 est disponible.

L'impact de la disponibilité du vaccin VLA2001 sur l'intention de vaccination de la population ciblée par l'AMM (18-55 ans) était estimée à 1,6 % (n = 672).

- Les résultats de cette enquête sont issus d'un questionnaire présentant le vaccin Valneva comme étant « basé sur une technologie de vaccination traditionnelle et éprouvée qui diffère des vaccins contre la COVID-19 actuellement disponibles [...] sûre et efficace [...] utilisée depuis des dizaines d'années dans la vaccination de milliards d'enfants et adultes ». Les questions sont ciblées sur l'impact du vaccin Valneva, l'impact des alternatives existantes n'est pas évalué pouvant favoriser un biais d'acquiescement dans les réponses des participants.

## 2.4.3. Données de l'étude COV-BOOST

COV-BOOST (11) est une étude de phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée au Royaume-Uni, évaluant la tolérance et l'immunogénicité en troisième dose (rappel) de sept vaccins, dont VLA2001 à pleine dose (VLA) et à demi-dose (VLA *half*) contre la Covid-19.

Les participants âgés de 30 ans ou plus avaient tous reçu un schéma de primovaccination par 2 doses de vaccin ChAdOx1-nCov-19 (ChAd) (Astra Zeneca) ou de vaccin BNT162b2 (BNT) (Pfizer). Seul un focus sur les résultats obtenus avec le vaccin VLA2001 est ici présenté.

Dans cette étude, 109 participants ont reçu VLA et 111 VLA *half* après une primovaccination avec ChAd/ChAd (moyenne d'âge dans ce groupe d'environ 64 ans) et 110 participants ont reçu VLA et 110 VLA *half* après une primovaccination avec BNT/BNT (moyenne d'âge dans ce groupe d'environ 61 ans).

Parmi les participants primovaccinés avec ChAd/ChAd, une dose de rappel avec VLA ou VLA *half* induisait des IgG anti-spike 2,20 et 1,81 fois plus élevés que le contrôle (rappel avec un vaccin méningococcique tétravalent conjugué) à J28 post-boost, respectivement. Ces augmentations étaient inférieures à celle induite par une dose de rappel avec le vaccin BNT (IgG anti-spike 24,48 fois plus élevés que le contrôle).

Parmi les participants primovaccinés avec BNT/BNT, une dose de rappel avec VLA ou VLA *half* induisait des IgG anti-spike 1,31 et 1,25 fois plus élevés que le contrôle (à la limite de la significativité) à J28 post-boost. Ces augmentations étaient également inférieures à celles observées avec le vaccin BNT.

Quel que soit le vaccin utilisé en primovaccination, l'administration du vaccin VLA en dose de rappel n'induisait pas de réponse cellulaire T ELISpot significative, que ce soit pour la souche ancestrale ou pour la souche Beta.

Concernant la tolérance à 7 jours, les profils des réactions locales et systémiques étaient comparables pour l'ensemble des vaccins et inférieures pour les vaccins Covid-19 comparativement au contrôle. Les événements indésirables les plus communs étaient la fatigue, les maux de tête et la douleur au site d'injection (Annexe 3, Figure 2).

En conclusion, les résultats de l'étude COV-BOOST montrent que le vaccin VLA2001 présente une bonne tolérance en dose de rappel, équivalente aux autres vaccins testés. Concernant la réponse immune, ce vaccin induit une augmentation des IgG anti-spike comparativement au contrôle (rappel avec un vaccin méningococcique tétravalent conjugué), bien que cette réponse soit inférieure à celle induite par les autres vaccins (Novavax, AstraZeneca, Pfizer, Jcovden, Moderna, Curevac). Enfin, VLA2001 n'induit pas de réponse cellulaire significative à la protéine Spike 28 jours après la dose de rappel, quel que soit le schéma de primovaccination (ChAd/ChAd ou BNT/BNT).

Tableau 12 : Réponse immunitaire à une troisième dose de vaccin contre la Covid-19 après 28 jours chez des participants sans infection antérieure

Primovaccination	Contrôle	ChAd/ChAd			BNT/BNT		
Vaccin pour dose de rappel	Contrôle N = 93	BNT N = 95	VLA N = 95	VLA <i>half</i> N = 107	BNT N = 96	VLA N = 99	VLA <i>half</i> N = 98
IgG anti-spike, GMR (IC95)	Ref	24,48 (19,50 ; 30,79)	2,20 (1,75 ; 2,77)	1,81 (1,45 ; 2,27)	8,11 (6,59 ; 9,99)	1,31 (1,07 ; 1,62)	1,25 (1,01 ; 1,54)
<b>Anticorps pseudoneutralisants</b>							
Souche ancestrale, MGT (IC95)	69,6 (57,2 ; 84,6)	1621 (1314 ; 1998)	202 (166, 247)	147 (124 ; 174)	1789 (1520 ; 2107)	289 (244 ; 342)	234 (200 ; 272)
Souche ancestrale, GMR (IC95)	Ref	21,58 (16,93 ; 27,51)	2,68 (2,10 ; 3,43)	2,01 (1,57 ; 2,55)	8,35 (6,88 ; 10,14)	1,38 (1,14 ; 1,68)	1,22 (1,00 ; 1,49)
Souche Delta, MGT (IC95)	20,4 (16,4 ; 25,5)	315 (254 ; 391)	35,2 (28,4 ; 43,7)	31,1 (25,6 ; 37,7)	392 (320 ; 479)	67,1 (55,4 ; 81,2)	54,7 (45,1 ; 66,4)
Souche Delta, GMR (IC95)	Ref	14,43 (10,97 ; 18 ;98)	1,65 (1,25 ; 2,17)	1,50 (1,14 ; 1,96)	6,60 (5,10 ; 8,53)	1,19 (0,92 ; 1,54)	1,02 (0,79 ; 1,32)
<b>Réponse cellulaire (MG)</b>							
Souche ancestrale, MG (IC95)	42,6 (30,9 ; 58,8)	115,5 (81,7 ; 163,3)	52,2 (36,3 ; 75)	55,5 (40,6 ; 76,3)	83,8 (65,4 ; 107,2)	33,5 (24,7 ;45,4)	38,1 (26,1 ; 55,5)
Souche ancestrale, GMR (IC95)	Ref	3,15 (2,08 ; 4,76)	1,39 (0,92 ; 2,11)	1,40 (0,93 ; 2,11)	2,65 (1,78 ; 3,95)	1,04 (0,69 ; 1,55)	1,12 (0,75 ; 1,66)
Souche Beta, MG (IC95)	47,6 (35,2 ; 64,4)	120,5 (88 ; 165)	52,6 (35,3 ; 76,3)	56,8 (41 ; 78,7)	85,2 (69,8 ; 103,9)	31,1 (22,5 ; 42,9)	40,3 (28,1 ; 57,7)
Souche Beta, GMR (IC95)	Ref	2,88 (1,89 ; 4,38)	1,25 (0,82)	1,28 (0,85 ; 1,94)	2,86 (1,92 ; 4,28)	1,05 (0,70 ; 1,56)	1,27 (0,95 ; 1,89)

## 2.4.4. Recommandations internationales

A ce jour, trois pays ont donné un avis favorable à l'utilisation du vaccin VLA2001 développé par la firme Valneva et une demande d'autorisation a été déposée auprès des autorités de santé de plusieurs autres pays.

Au Bahreïn, le vaccin VLA2001, a reçu le 1er mars 2022, une autorisation d'utilisation en urgence de la part de l'autorité nationale de régulation de la santé du Royaume du Bahreïn (NHRA). Il s'agit de la première autorisation d'utilisation du vaccin VLA2001.

Le 16 mai 2022, les Émirats arabes unis (EAU) ont accordé une autorisation d'utilisation d'urgence pour VLA2001.

Au Royaume-Uni, la MHRA a délivré le 14 avril 2022, une autorisation conditionnelle d'accès au marché (CMA) (12, 13). Le schéma d'administration recommandé par la MHRA repose sur deux doses de 0,5 mL, chacune espacées d'au moins 28 jours. L'indication retenue est l'immunisation active afin de prévenir de la Covid-19 chez les participants de 18 à 50 ans.

## 2.4.5. Etudes en cours et à venir

Nom de l'étude	Phase/Type d'étude	Caractéristiques	Date
VLA2001-201	Suivi des participants après vaccination	Suivi à jour 208 après la seconde vaccination	EN COURS Fin : Jour 208 après dernière inclusion
	Dose de rappel chez adultes	Booster 8-9 mois après primovaccination Suivi 14 jours, 28 jours, 6 mois après le booster	EN COURS Début : septembre 2021 Fin : 2022
VLA2001-301	Primovaccination 18-29 ans	Non-infériorité versus participants de plus de 30 ans	EN COURS Début : avril 2021 Fin : 2022
	Suivi long terme après primovaccination	Suivi de sécurité 8 semaines après 2 <sup>ème</sup> dose	EN COURS Début : avril 2021 Fin : 2022
	Adolescents	660 adolescents 12-18 ans, comparaison versus placebo	EN COURS Début : Septembre 2021 Fin : milieu 2022
	Dose de rappel chez adolescents et adultes	Booster 6 mois après seconde dose	EN COURS Début : janvier 2022 Fin : 2022
VLA2001-304	Personnes âgées	300 participants de plus de 55 ans	EN COURS Début : Août 2021 Fin : 2022
VLA2001-321	Enfants de 2 à 12 ans	Etude de Phase II/III (PIP)	A VENIR Début : milieu 2022



### 3. Données manquantes et limites des données

- **Concernant l'efficacité clinique du vaccin** : Absence de données d'efficacité clinique du vaccin sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès ou sur la transmission.
- **Concernant l'immunogénicité**
  - Absence de données d'immunogénicité contre le variant actuellement circulant en particulier le sous-lignage BA.5 du variant Omicron ;
  - Absence de données comparatives avec les autres vaccins contre la Covid-19 homologués en France (Comirnaty, Spikevax, Jcovden et Nuvaxovid) ;
  - Données très limitées chez les personnes de 55 ans et plus ;
  - Absence de données d'immunogénicité à plus long terme ;
  - Absence de données d'immunogénicité disponibles pour les populations particulières, notamment celles présentant des comorbidités, les immunodéprimées ou les femmes enceintes ;
  - Données très limitées concernant le rappel après une primovaccination hétérologue et inexistantes après une primovaccination homologue ;
  - Absence de données sur l'interchangeabilité de ce vaccin avec d'autres vaccins contre la Covid-19 pour compléter la séquence vaccinale.
- **Concernant la tolérance** :
  - Absence de données de tolérance à plus large échelle ;
  - Absence de données de tolérance dans des populations particulières (immunodéprimées, femmes enceintes, etc.) ;
  - Absence de données de tolérance à long terme.

# Conclusion

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la DGS a saisi la HAS le 11 juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19, sous réserve de la délivrance des AMM. Le vaccin VLA2001, développé par la firme Valneva, a obtenu une AMM en Europe (procédure centralisée), le 24 juin 2022<sup>8</sup>.

L'objectif de cette recommandation vaccinale est de préciser la place du vaccin VLA2001 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA : « Le vaccin contre la Covid-19 (inactivé, avec adjuvant) Valneva est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans » ;
- La stratégie de primovaccination contre la Covid-19 actuelle, arrêtée par le ministre chargé de la santé. Depuis le 15 juin 2021, la vaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 12 ans, et depuis le 22 décembre 2021, la vaccination est possible pour tous les enfants âgés de 5 à 11 ans. La primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax). Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>9</sup>. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les vaccins Nuvaxovid (à partir de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans) – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.
- Le contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une prédominance du sous-lignage BA.5 d'Omicron sur le territoire national<sup>10</sup> ;
- La proportion de personnes ayant reçu une primovaccination complète, notamment celle de la classe d'âge ciblée par l'AMM du vaccin (79,1 % de la population totale : 92,1 % des 30-49 ans, 94,5 % des 18-29 ans) ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose d'un virus entier hautement purifié, le SARS-CoV-2, produit sur des cellules Vero exemptes de sérum et inactivées par la  $\beta$ -propiolactone (BPL), ce qui permet de préserver la structure de surface native des protéines virales, y compris la S-glycoprotéine. Ce vaccin contient également deux adjuvants (CpG1018 et l'hydroxyde d'aluminium) qui permettent de potentialiser la réponse immunitaire induite par le vaccin tout en améliorant sa tolérance. Ce vaccin, administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 28 jours, se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé un an au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- La stratégie de développement du vaccin VLA2001 qui repose sur 2 essais cliniques contrôlés randomisés : un essai de phase I/II au Royaume-Uni (VLA2001-201) et un essai de phase III au Royaume-Uni (VLA2001-301). En fonction des essais, les périodes d'inclusion s'étalent de

<sup>8</sup> Agence européenne des médicaments. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant) Valneva en suspension injectable. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>9</sup> La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

<sup>10</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.sante-publiquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>

décembre 2020 à mi-2022 et au total, plus de 4 000 participants âgés de 18 ans et plus ont été inclus.

- **L'absence de données d'efficacité clinique et de comparaison directe aux vaccins actuellement recommandés et utilisés en France (Comirnaty, Spikevax, Jcovden, Nuvaxovid).**
- Les données d'immunogénicité obtenues après primovaccination complète avec VLA2001 (anti-protéine S, N, M et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 50 ans. Ces données ont permis de démontrer la supériorité du vaccin VLA2001 versus AZD1222 en termes de MGT d'anticorps neutralisants mesurés par la technique MNA (ND50) au jour 43, ainsi que la non-infériorité en termes de séroconversion comparativement au vaccin AZD1222 chez une population de 30 ans et plus, primovaccinée, avec des doses espacées de 28 jours.
- Les données d'immunogénicité de l'étude COV-BOOST évaluant l'interchangeabilité des vaccins administrés en dose de rappel après une primovaccination avec ChAd/ChAd ou BNT/BNT suggérant que **le vaccin VLA2001 entraîne une réponse immune inférieure** à J28 (IgG anti-spike, réponse cellulaire et anticorps pseudoneutralisants) comparativement aux autres vaccins en rappel. De plus, l'administration du vaccin VLA en dose de rappel **n'induisait pas de réponse cellulaire T ELISpot significative**, que ce soit pour la souche ancestrale ou pour la souche Beta. Aucune autre information n'est, par ailleurs, disponible à ce jour sur l'intérêt d'une vaccination hétérologue (primovaccination ou rappel) avec VLA2001 chez les personnes vaccinées avec Janssen, Novavax ou Moderna.
- **L'absence de données d'immunogénicité contre le sous-lignage BA.5 du variant Omicron actuellement majoritaire ;**
- Les données de tolérance du vaccin VLA2001 qui portent sur une analyse groupée de deux essais cliniques menés au Royaume-Uni. Cette analyse inclut 3 170 participants ayant reçu le vaccin VLA2001 et 995 ayant reçu le vaccin AZD1222. La durée médiane de suivi était de 77 jours après la seconde dose. Malgré un faible effectif et une durée de suivi courte, les données disponibles sont en faveur d'un bon profil de tolérance du vaccin.
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) ne révélant pas d'effets nocifs de VLA2001 chez les animaux gravides et leurs descendants. Les données cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

## Place du vaccin VLA2001 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS considère que la mise à disposition d'un nouveau vaccin contre la Covid-19, basé sur une technologie ayant fait preuve de son efficacité et de sa sécurité pourrait offrir une alternative supplémentaire potentielle aux vaccins déjà disponibles.

Toutefois, **dans le contexte épidémiologique actuel en France et compte tenu des données disponibles encore trop limitées à ce jour concernant le vaccin VLA2001, la HAS estime que l'intégration du vaccin VLA2001 dans la stratégie de primovaccination actuelle n'est pas justifiée.** Par conséquent, la HAS ne recommande pas, à ce jour, son utilisation en primovaccination dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 actuelle, compte tenu de la disponibilité d'alternatives.

La HAS rappelle que, conformément à la stratégie vaccinale actuelle, la primovaccination contre la Covid-19 est accessible à tous, dès 5 ans. La primovaccination se fait, lorsque c'est possible, avec un **vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax)**. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé. En outre, pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications), la HAS considère que les **vaccins Nuvaxovid (à partir**

**de 18 ans) et Jcovden (à partir de 55 ans)** – qui utilisent des technologies différentes – représentent une alternative efficace.

L'intégration du vaccin VLA2001 dans la stratégie de primovaccination actuelle pourrait être envisagée à la suite de l'obtention d'éléments permettant de présumer d'une efficacité similaire sur les sous-lignages du variant Omicron en comparaison aux vaccins actuellement recommandés en primovaccination.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance européenne et des données en vie réelle des autres pays.

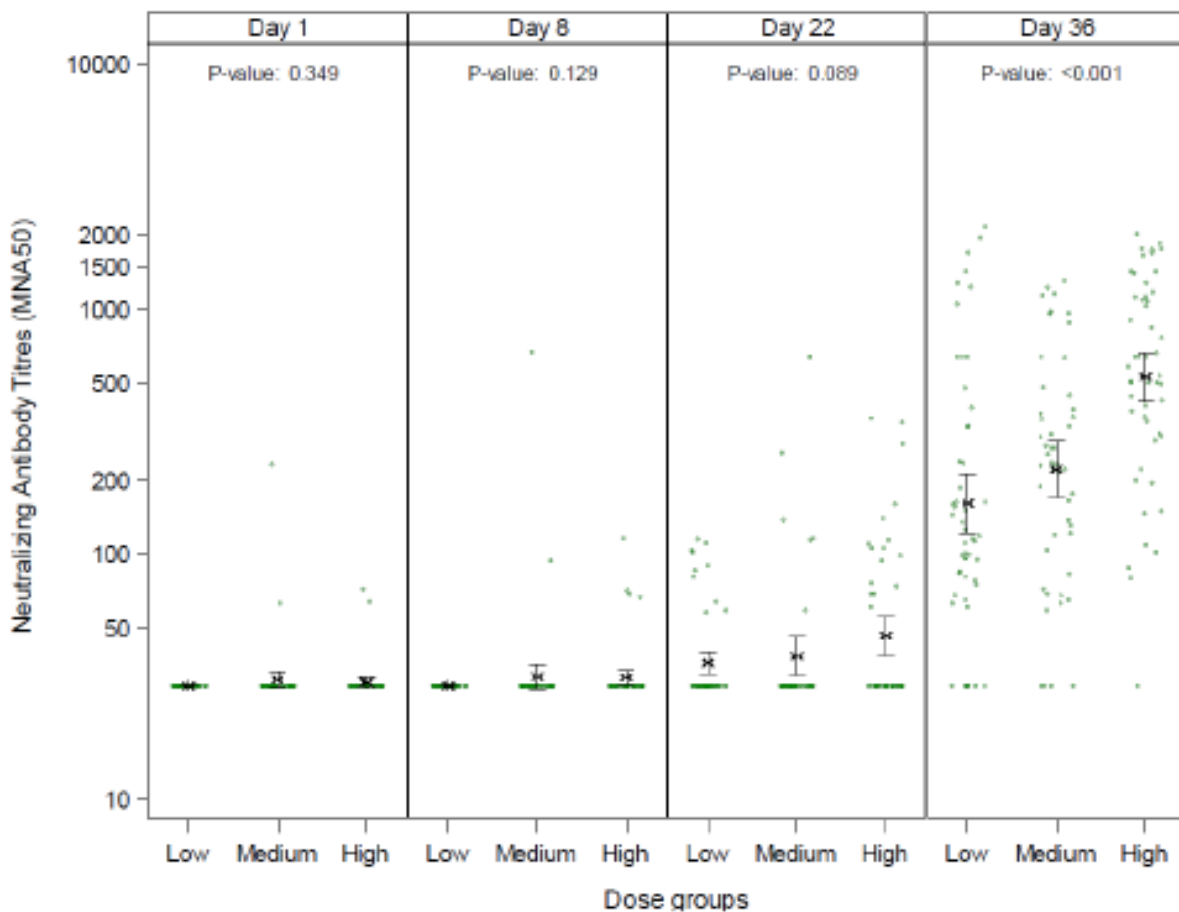
La HAS insiste, par ailleurs, sur l'importance de maintenir les gestes barrière, y compris après la vaccination.

# Table des annexes

---

<b>Annexe 1. Etude phase 2 VLA2001-201 – Données complémentaires</b>	<b>38</b>
<b>Annexe 2. Etude phase 3 VLA2001-301 – Données complémentaires</b>	<b>40</b>
<b>Annexe 3. Tolérance</b>	Erreur ! Signet non défini.

## Annexe 1. Etude phase 2 VLA2001-201 – Données complémentaires



**Figure 1 : titres d'anticorps neutralisants (ND50) contre Sars-CoV-2 en fonction du temps (étude VLA2001-201)**

Légende : Le graphique montre la MGT et son intervalle de confiance à 95 % des anticorps neutralisants. Les points de dispersion représentent la distribution réelle des titres d'anticorps neutralisants. La valeur p a été calculée en utilisant le test de Kruskal Wallis pour la comparaison des groupes de dose. La valeur p pour la comparaison des groupes appariés de dose a été calculée à l'aide de la méthode de comparaisons multiples post-hoc de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

IC=intervalle de confiance ; GMT= moyenne géométrique des titres ; MNA=essai de microneutralisation ; ND50=dilution neutralisante à 50 % (unité) qui est mesurée dans l'essai de microneutralisation (MNA). Notez que MNA50 décrit que le titre de neutralisation dans le MNA est déterminé au niveau de 50 % de neutralisation.

Effectifs :

Jour 1 : Bas (n=51) Moyen (n=49) Haute (n=50);

Jour 8 : Bas (n=51) Moyen (n=49) Haute (n=50);

Jour 22 : Bas (n=50) Moyen (n=48) Haute (n=48);

Jour 36 : Bas (n=51) Moyen (n=48) Haute (n=50);

Source : VLA2001-201 interim CSR, 1.0, 10 Sept 2021, Figure 1.2.1 and Table 14.3.1.1.

Tableau 13 : Augmentation des titres d'anticorps neutralisants contre la protéine S, VLA2001-201

	3 AU/dose N=51	7 AU/dose N=49	35 AU/dose N=50	Total N=150
<b>Augmentation moyenne des titres d'anticorps neutralisants (ND50)</b>	5,55 (4,18 ; 7,37)	7,22 (5,64 ; 9,25)	17,68 (14,04 ; 22,26)	8,92 (7,60 ; 10,46)
<b>Médiane</b>	4,1	8,0	18,0	8,9
<b>Min, Max</b>	1,0 ; 74,9	1,0 ; 45 ,1	1,0 ; 70,1	1,0 ; 74,9
<b>Comparaison globale</b>	-	-	-	<0,001
3 vs 7AU/dose	-	-	-	0,040
7 vs 35AU/dose	-	-	-	0,040
3 vs 35AU/dose	-	-	-	<0,001

Tableau 14 : Moyenne géométrique des titres d'anticorps contre la protéine S au jour 36, VLA2001-201

	3 AU/dose N=51	7 AU/dose N=49	35 AU/dose N=50	Total N=150
<b>MGT (95%CI)</b>	325,1 (245,45 ; 430,46)	691,6 (494,91 ; 966,52)	2147,9 (1705,98 ; 2704,22)	780,6 (643,85 ; 946,37)
<b>Médiane</b>	294,8	780,1	2101,6	813,4
<b>Min, Max</b>	25,0 ; 5566,1	25,0 ; 8637,6	116,8 ; 15419,5	25,0 ; 15419,5
Comparaison globale				<0,001
3 vs 7AU/dose				0,004
7 vs 35AU/dose				<0,001
3 vs 35AU/dose				<0,001

## Annexe 2. Etude phase 3 VLA2001-301 – Données complémentaires

Tableau 15 : Titres d'anticorps IgG se liant à la protéines S du SARS-CoV-2 en fonction du temps

Visite	VLA2001 (N=492)	AZD1222 (N=498)	Total (N=990)
<b>JOUR 1</b>			
n	489	496	985
MGT (95%CI)	25,2 (25,03 ; 25,41)	25,6 (25,16 ; 25,96)	25,4 (25,17 ; 25,61)
Médiane	25,0	25,0	25,0
<b>JOUR 29</b>			
n	484	489	973
GMT (95%CI)	44,3 (41,32 ; 47,46)	740,8 (680,90 ; 805,96)	182,4 (166,36 ; 200,06)
Médiane	25,0	716,2	178,0
<b>JOUR 43</b>			
n	492	493	985
MGT (95%CI)	2361,7 (2171,08 ; 2569,11)	2126,4 (1992,42 ; 2269,45)	2240,9 (2124,81 ; 2363,27)
Médiane	2898,7	2112,4	2421,7

Tableau 16 : Proportion des participants séroconvertis en termes d'IgG se liant à la protéine S, au jour 29 et 43

	VLA2001 (N=492)	AZD1222 (N=498)	Total (N=990)
<b>Participants ayant séroconverti au Jour 29</b>			
N (%)	76 (15,5)	466 (93,6)	542 (54,9)
IC95%	(0,126 ; 0,193)	(0,930 ; 0,970)	(0,525 ; 0,589)
p-value			<0,0001
Participants avec une augmentation $\geq 2$	174 (35,6)	478 (96,0)	652 (66,1)
Participants avec une augmentation $\geq 10$	22 (4,5)	424 (85,1)	446 (45,2)
Participants avec une augmentation $\geq 20$	8 (1,6)	304 (61,0)	312 (31,6)
<b>Participants ayant séroconverti au J43</b>			
n	482 (98)	488 (98,8)	970 (98,4)
IC95%	(0,963 ; 0,990)	(0,974 ; 0,996)	(0,974 ; 0,991)
p-value			0,3094
IC95% de la différence			(-0,024 ; 0,008)
Participants avec une augmentation $\geq 2$	486 (98,8)	489 (99,0)	975 (98,9)
Participants avec une augmentation $\geq 10$	465 (94,5)	485 (98,2)	950 (96,3)
Participants avec une augmentation $\geq 20$	443 (90,0)	468 (94,7)	911 (92,4)



Tableau 17 : Augmentation des titres d'anticorps neutralisants (ND50) au jour 43 (étude VLA2001-301)

	VLA2001 (N=492)	AZD1222 (N=498)	Total (N=990)
<b>Nombre de participants éligibles à la visite</b>	492	493	985
Augmentation moyenne des titres d'anticorps neutralisants (ND50) (IC 95 %)	25,9 (24,14,27,83)	18,6 (17,54,19,73)	22 (20,95,23,01)
Médiane	867,0	553,0	659,0
Min, Max	31,0 - 12800,0	66,0 - 12800,0	31,0 - 12800,0
p-value			<0,0001

Tableau 18 : Réponse des cellules T pour les protéines S, N et M du SARS-CoV-2, au jour 43 (étude VLA2001-301)

	VLA2001 (N=77) n%	AZD1222 (N=79) n%	Total (N=156) n%
<b>Protéine de la Nucléocapside</b>			
n	71	70	141
Moyenne (SD)	9,2 (15,20)	0,6 (2,25)	4,9 (11,69)
Min, Max	0,0 ; 111,0	0,0 ; 18,0	0,0 ; 111,0
p-value (Jour 1 vs Jour 43)	<0,0001	<0,3070	-
p-value (entre les groupes étudiés)	-	-	<0,0001
<b>Protéine de membrane</b>			
n	71	70	141
Moyenne (SD)	9,2 (15,20)	0,6 (2,25)	4,9 (11,69)
Min, Max	0,0 ; 111,0	0,0 ; 18,0	0,0 ; 111,0
p-value (Jour 1 vs Jour 43)	<0,0001	<0,3070	-
p-value (entre les groupes étudiés)	-	-	<0,0001
<b>Protéine Spike, séquence complète</b>			
n	71	70	141
Moyenne (SD)	9,2 (15,20)	0,6 (2,25)	4,9 (11,69)
Min, Max	0,0 ; 111,0	0,0 ; 18,0	0,0 ; 111,0
p-value (Jour 1 vs Jour 43)	<0,0001	<0,3070	-
p-value (entre les groupes étudiés)	-	-	<0,0001

Tableau 19 : Nombre de cas positifs à la Covid-19 après 1 ou 2 doses de vaccin, en fonction des traitements et des groupes d'âge (étude VLA2001-301)

	VLA2001 Age 18 à <30 ans (N=1040)	AZD1222 Age 30 ans et plus (N=1977)	AZD1222 Age 30 ans et plus (N=995)	Total (N=4012)
<b>Participants testés positifs à la COVID-19 après la première dose de vaccination, n(%)</b>	2 (0,2)	6 (0,3)	2 (0,2)	10 (0,2)
<b>Jours entre le test positif et la première dose de vaccin</b>				
<b>n</b>	2	6	2	10
<b>Moyenne (SD)</b>	22,50 (6,364)	15,33 (11,587)	20,00 (2,828)	17,70 (9,487)
<b>Médiane</b>	22,50	17,50	20,00	18,50
<b>Min, Max</b>	18,0 ; 27,0	1,0 ; 28,0	18,0 ; 22,0	1,0 ; 28,0
<b>Participants testés positifs à la COVID-19 après la deuxième dose de vaccination</b>	49 (4,7)	57 (2,9)	24 (2,4)	130 (3,2)
<b>Jours entre le test positif et la deuxième dose de vaccin</b>				
<b>n</b>	49	57	24	130
<b>Moyenne (SD)</b>	34,73 (17,128)	30,46 (13,202)	38,50 (14,458)	33,55 (15,212)
<b>Médiane</b>	33,00	31,00	40,00	33,00
<b>Min, Max</b>	3,0 ; 67,0	7,0 ; 65,0	15,0 ; 68,0	3,0 ; 68,0

# Références bibliographiques

---

1. Agence européenne des médicaments. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant) Valneva en suspension injectable. Vaccin contre la COVID-19 (inactivé, avec adjuvant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_fr.pdf)
2. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>
3. Stefanelli P, Faggioni G, Lo Presti A, Fiore S, Marchi A, Benedetti E, *et al.* Whole genome and phylogenetic analysis of two SARS-CoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020: additional clues on multiple introductions and further circulation in Europe. *Euro Surveill* 2020;25(13):2000305. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000305>
4. Martínez-Campos C, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. Role of TLR9 in oncogenic virus-produced cancer. *Viral Immunol* 2017;30(2):98-105. <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2016.0103>
5. Notley CA, Jordan CK, McGovern JL, Brown MA, Ehrenstein MR. DNA methylation governs the dynamic regulation of inflammation by apoptotic cells during efferocytosis. *Sci Rep* 2017;7:42204. <http://dx.doi.org/10.1038/srep42204>
6. Académie nationale de pharmacie. Les adjuvants aluminiques : le point en 2016. Rapport. Paris: Académie nationale de pharmacie; 2016. [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_Adjuvants\\_aluminiques\\_VF\\_CORR\\_5.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf)
7. Lazarus R, Taucher C, Brown C, Čorbic Ramljak I, Danon L, Dubischar K, *et al.* Safety and immunogenicity of the inactivated whole-virus adjuvanted COVID-19 vaccine VLA2001: a randomized, dose escalation, double-blind phase 1/2 clinical trial in healthy adults. *J Infect* 2022;85(3):306-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.009>
8. Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, Dewasthaly S, Jaramillo JC, Dubischar K, *et al.* Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22(12):1716-27. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00502-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00502-3)
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. London: EMEA; 2006. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf)
10. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2. Amsterdam: EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant_en.pdf)
11. Munro AP, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10318):2258-76. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)
12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Regulatory approval of COVID-19 vaccine Valneva, 14 April 2022. London: MHRA; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-valneva>
13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. COVID-19 vaccine Valneva suspension for injection. COVID-19 vaccine (inactivated, adjuvanted, adsorbed). Summary of product characteristics. London: MHRA; 2022. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1069169/COVID-19\\_Vaccine\\_Valneva\\_SmPC\\_-\\_final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1069169/COVID-19_Vaccine_Valneva_SmPC_-_final.pdf)

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Ici le nom des participants sur 2 colonnes

## Groupe de travail

Ici le nom des participants sur 1 colonne.

Ici le nom des participants sur 2 colonnes

Dr Prénom Nom, profession, Lieu

M. Prénom Nom, profession, Lieu

Mme Prénom Nom, profession, Lieu

Pr Prénom Nom, profession, Lieu

Dr Prénom Nom, profession, Lieu

## Groupe de lecture

Ici le nom des participants sur 2 colonnes

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AHr	Albumine humaine recombinante
AZD1222	Vaccin Vaxzevria utilisé comme comparateur dans l'étude clinique de phase III
BNT	Vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech)
BPL	$\beta$ -propiolactone
ChAd	Vaccin Spikevax (Moderna)
CMA	Autorisation sur le marché conditionnelle
CPG1018	Adjuvant du vaccin VLA2001 qui contient une séquence immunostimulante TLR9
EAU	Emirats Arabes Unis
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency
GMFI	Geometric Mean Fold Increase
GMR	Geometric mean ratio
HAS	Haute Autorité de santé
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IgG	Immunoglobuline G
IMM	Immunogénicité
MGT	Moyenne géométrique des titres
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MNA	Essai de microneutralisation
ND50	Dilution neutralisante à 50 % (unité)
PBMC	Examens sur échantillon de cellules mononucléaires du sang périphérique
PP	Per Protocol
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDB	Receptor Binding Domain

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

